



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ
ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ»**

ΜΙΧΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ.....(Επιβλέπουσα)

ΔΗΜΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ..... (Μέλος)

ΚΥΡΙΑΚΟΥ ΔΕΣΠΟΙΝΑ..... (Μέλος)

ΛΑΡΙΣΑ, 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

«PHARMACOGENETICS AND ANESTHESIA PHARMACOGENOMICS»

Περίληψη

Η δημοσίευση του ανθρώπινου γονιδιώματος στο σύνολο του το 2003, σηματοδότησε μια νέα εποχή για μια ευρύτερη και πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των αλλαγών που επηρεάζουν τα γονίδια και τις πρωτεΐνες που εκφράζουν. Η φαρμακογενετική έχει στόχο να διευκρινίσει τις μεταβολές στη γενετική αλληλουχία του ατόμου, με σκοπό να κατανοήσει τις αλλαγές που παρατηρούνται στη φαρμακοκινητική, τον μεταβολισμό των φαρμάκων και την αποτελεσματικότητά τους στους ασθενείς. Αυτό το πεδίο της έρευνας είναι ταχέως εξελισσόμενο χάρη στη χρήση νέων και οικονομικότερων μοριακών τεχνολογιών. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη γενωμική έρευνα, άνοιξαν νέους ορίζοντες στην κατανόηση του πώς η γενετική ποικιλομορφία μπορεί να επηρεάσει την απάντηση στα χορηγούμενα φάρμακα αλλά και να επιτρέψει την βελτίωση της ασφάλειας του ασθενή, προβλέποντας το ρίσκο και τις ανεπιθύμητες δράσεις.

Η άσκηση της αναισθησιολογίας έχει εξελιχθεί τόσο επιστημονικά όσο και τεχνικά, αλλά απέχει αρκετά από την τελειότητα λόγω της ετερογένειας και της απρόβλεπτης απάντησης των ασθενών στα φάρμακα. Αυτές οι διαφορές οδηγούν σε απρόβλεπτες απαντήσεις ή και τοξικές δράσεις σε άτομα και ομάδες ατόμων επηρεάζοντας την τελική τους έκβαση. Η πρώτη αναφερόμενη φαρμακογενετική ανωμαλία, αναισθησιολογικού ενδιαφέροντος ήταν η άπνοια μετά τη χορήγηση σουκυνιλοχολίνης. Η συχνότητα και η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στον αναισθησιολογικό τομέα είναι υψηλή, λόγω του στενού θεραπευτικού δείκτη των αναισθητικών και αναλγητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται και λόγω της μεγάλης διαφοροποίησης στη δράση των φαρμάκων μεταξύ των ασθενών. Οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ειδικότερα, γενετικές μεταβολές όπως είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs), μπορούν να τροποποιήσουν τη δομή και τη λειτουργία ενζύμων που μεταβολίζουν τα φάρμακα (ή/και τη μεταφορά τους ή/και την πρωτεΐνη στόχο) αυξάνοντας ή μειώνοντας τη ενζυμική λειτουργία και κατά συνέπεια προκαλώντας ανεπιθύμητες ενέργειες (AE). Οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν περίπου στο 50% των AE και σε 20-95 % της ποικίλης απάντησης στα φάρμακα.

Κατά συνέπεια η *a priori* επιλογή του φαρμάκου και της δόσης για έναν ασθενή, με βάση το γενετικό του προφίλ, μπορεί να αυξήσει το πιθανό θεραπευτικό εύρος και να

ελαχιστοποιήσει τις ΑΕ. Η γενωμική έρευνα στον πόνο, την αναισθησία και την αναλγησία, δημιούργησε την ελπίδα πως η φαρμακογενετική θα μπορέσει να κατευθύνει τους αναισθησιολόγους στο να χορηγούν φάρμακα με τρόπο προσαρμοσμένο και αποτελεσματικό. Στη παρούσα διπλωματική θα αναπτυχθούν οι έννοιες της φαρμακογενετικής, οι ιδιότητες των συνηθέστερων αναισθησιολογικών φαρμάκων, τα κυριότερα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των αναισθητικών φαρμάκων και η επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών στα συνηθέστερα χορηγούμενα αναισθησιολογικά φάρμακα στην πράξη της κλινικής αναισθησιολογίας.

Abstract

The publication of the human genome in its entity in 2003 signalled a new dawn in the quest for a greater and more complete understanding of the variations which govern genes and the proteins which they express. Pharmacogenetics seeks to elucidate the variations in individual's genetic sequences in order to better understand the differences in pharmacokinetics, drug metabolism, and efficacy between patients. This area of research is rapidly accelerating, aided by the use of novel and more economical molecular technologies. The recent developments in genomic research have opened up vast opportunities to expand and improve our understanding of how genetic variability may not only affect the efficacy in response to administered medication on a daily basis, but may also allow us to improve patient safety in helping to predict the risks of adverse outcomes.

The practice of anesthesia has evolved as an art and a science, but is far from perfect due to the unpredictability and heterogeneity in individual patients' responses. These differences lead to unpredictable responses or toxic effects in individuals or sub-groups, and can ultimately affect patients' outcomes. Historically, succinylcholine apnea and malignant hyperthermia were among the first pharmacogenetic disorders reported. The incidence and possibility for serious adverse drug reactions (SADRs) in anesthesia are high due to the narrow therapeutic indices of anesthetic and analgesic drugs and high interindividual variability in drug responses. Genetic factors contribute to a majority of these SADRs. Specifically, genetic variations such as single-nucleotide polymorphisms (SNPs) can alter the structure and function of drug metabolizing enzymes (and/or drug transport and/or target proteins) and lead to potential ADRs by decreasing or enhancing enzyme activity. Genetic factors contribute to an estimated 50% of SADRs, and account for 20-95% of drug response variability. It has been reported that about 59% of drugs cited in SADR studies are metabolized by at least one enzyme with a variant allele known to cause poor metabolism.

Thus, a priori knowledge of which medication and dosage is most suitable for an individual patient based on his/her genetic makeup may maximize the potential therapeutic effects and minimize ADRs. Genomic research in pain, anesthesia and analgesia generated some hope that pharmacogenetics may guide anesthesiologists to

provide effective medicine in a ‘tailored’ manner. In the present thesis, we shall focus on the properties of the major anesthetic drugs, the important genes influencing enzymes involved in anesthetic drug metabolism, the influence of genetic variants in the most widely administered drugs in the practice of clinical anesthesia.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή	σελ 7
1. Φαρμακογενετική	σελ 7
1.1 Ιστορία της φαρμακογενετικής	σελ 8
1.2 Γενετικοί πολυμορφισμοί	σελ 8
1.3 Φαρμακογενετική – φαρμακοδυναμική – φαρμακοκινητική	σελ 10
2. Είδη θεραπειών για αναισθησία και αναλγησία	σελ 13
2.1 Πτητικά αναισθητικά	σελ 14
2.2 Ενδοφλέβια αναισθητικά – αναλγητικά	σελ 16
2.3 Αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης	σελ 18
3. Γενετικοί πολυμορφισμοί και αναισθησία	σελ 19
3.1 Μεταβολικά γονίδια της 1 ^{ης} φάσης	σελ 19
3.2 Μεταβολικά γονίδια της 2 ^{ης} φάσης	σελ 23
3.3 Επιδράσεις της φαρμακογενετικής στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αναισθητικών φαρμάκων	σελ 24
4. Φαρμακογενετική και οπιοειδή	σελ 31
4.1 Γενετικές επιδράσεις στην αντίληψη του πόνου	σελ 32
4.2 Επιδράσεις στην φαρμακογενετική και φαρμακοδυναμική των οπιοειδών	σελ 33
5. Μεταβολισμός των οπιοειδών	σελ 41
6. Γενετική και τοπική αναισθησία	σελ 46
7. Συμπεράσματα	σελ 46
8. Βιβλιογραφία	σελ 48

Εισαγωγή

Ο στόχος κάθε ιατρικής θεραπείας είναι η εξατομικεύσή της, η βελτίωση της απόδοσης και η ελαχιστοποίηση της πιθανής τοξικότητας των φαρμάκων. Έχει υπολογιστεί πως περισσότερο από 25% των κοινών φαρμάκων, επηρεάζονται από γενετικές αλλαγές, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη. Τα αναισθητικά φάρμακα χαρακτηρίζονται από άμεση δράση και στενό θεραπευτικό εύρος ενώ οι ανεπιθύμητες δράσεις τους είναι συχνά θανατηφόρες. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς παίζει ρόλο στην εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων, όπως και οι συνοδές νόσοι. Ωστόσο, πλέον η προσοχή στρέφεται στην ατομική γενετική ποικιλομορφία που αναφέρεται όλο και πιο συχνά στην βιβλιογραφία. Θεωρείται λοιπόν, πως ο μεταβολισμός των χορηγούμενων φαρμάκων εξαρτάται από γενετικούς πολυμορφισμούς ενζύμων που συμμετέχουν στη βιομετατροπή των αναισθητικών παραγόντων, επηρεάζοντας τη δράση τους όπως λ.χ. οι πρωτείνες υποδοχείς.

1 Φαρμακογενετική

Η φαρμακογενετική ορίζεται ως η μελέτη των γενετικών παραλλαγών που έχει ως αποτέλεσμα την ποικίλη απάντηση των ασθενών στα φάρμακα και ειδικότερα αφορά στην επίδραση γενετικών παραγόντων στην απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση των φαρμάκων στον άνθρωπο. Τελευταία χρησιμοποιείται ο όρος φαρμακογενωμική, που καλύπτει την ευρύτερη χρήση γενωμικών τεχνολογιών για την μελέτη των γενετικών παραλλαγών σε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα και τη σχέση τους με την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση των φαρμάκων. Συχνά οι δυο όροι χρησιμοποιούνται αδιακρίτως.¹

Παρά την μεγάλη πρόοδο που έχει υπάρξει σε άλλους τομείς των βιοιατρικών επιστημών, η φαρμακογενετική έχει περιορισμένη δράση στην κλινική Αναισθησιολογία. Αν και θεωρείται πολύ δύσκολο στο προσεχές μέλλον οι αναισθησιολόγοι να γνωρίζουν την αλληλουχία του DNA των ασθενών τους, εντούτοις είναι σημαντικό να γίνονται μελέτες που αφορούν τις επιδράσεις της γενετικής στα φάρμακα.²

1.1 Ιστορία της φαρμακογενετικής

Κατά τη διάρκεια του Β' παγκοσμίου πολέμου παρατηρήθηκε πως σε ορισμένους έγχρωμους στρατιώτες η χορήγηση πριμακίνης προκαλούσε αιμολυτική αναιμία ενώ σε άλλους όχι, ενώ μεταγενέστερα αποδείχτηκε πως αλλαγές στην δράση του ενζύμου G6PD ήταν υπεύθυνες για αυτές τις αντιδράσεις.³ Επίσης η παρατεταμένη μυοχάλαση που παρατηρείται μετά τη χορήγηση σουκινιλοχολίνης, εξηγήθηκε από την κληρονομούμενη έλλειψη του ενζύμου της χολινεστεράσης.⁴ Όμως στα τέλη του 1980, φάνηκε πως η χορήγηση σπαρτεΐνης σε ασθενείς προκαλούσε διπλωπία και θολή όραση, ενώ η χορήγηση δεβρισκοΐνης σε ορισμένους ασθενείς προκαλούσε ορθοστατική υπόταση. Τα παραπάνω συμπτώματα οδήγησαν στην ανακάλυψη ενός γενετικού πολυμορφισμού που επηρεάζει το κυτόχρωμα P450 2D6.⁵ Αυτή ήταν μεγάλη ανακάλυψη που οδήγησε στην κατανόηση της γενετικής βάσης των κληρονομούμενων αλλαγών που επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα και τον μεταβολισμό των φαρμάκων.

1.2 Γενετικοί πολυμορφισμοί

Πληθώρα μελετών έχει δείξει ότι αλλαγές του γενετικού κώδικα δύναται να επιφέρουν τροποποιήσεις σε πρωτεΐνες, ένζυμα, υποδοχείς φαρμάκων και μεταφορείς, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό, δεδομένου ότι ο γενετικός κώδικας καθορίζει τη δομή των πρωτεϊνών. Οι αλλαγές αυτές είναι πολύ συχνές, ενώ όταν συμβαίνουν σε περισσότερο του 1% του πληθυσμού περιγράφονται ως γενετικοί πολυμορφισμοί. Είναι γνωστό ότι ένα γονίδιο μπορεί να έχει διαφορετικά αλληλόμορφα στον ίδιο γενετικό τόπο. Ο πιο κοινός τύπος γενετικής ποικιλότητας μεταξύ των ατόμων είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) οι οποίοι είναι μικρές αλλαγές στην αλληλουχία του DNA.⁶ Μορφή γενετικής διαφοροποίησης συνιστούν επίσης και οι μεταλλάξεις με συχνότητα μικρότερη του 1%, που μπορεί να είναι διπλασιασμοί, απώλειες, προσθήκες, μεταφορά ή αναστροφή τμημάτων του DNA. Έχει δειχθεί ότι τα SNPs

μπορούν να αναφερθούν ως εξής: α) DNA τόπος και τροποποιημένη βάση ζεύγους όπως ο πολυμορφισμός A118G ή 118 A>G που αφορά στο γονίδιο του υποδοχέα των οπιοειδών -OPRM1- στη θέση 118 που κωδικοποιεί την αλλαγή από αδερίνη σε γουανίνη, β) αλλαγή σε πρωτεϊνικό επίπεδο π.χ. A118G του OPRM1 μπορεί να γραφτεί ως Asn40Asp που υποδεικνύει την αλλαγή του αμινοξέος στη θέση 40 από ασπαραγκίνη σε ασπαρτάτη, και γ) αλλαγή σε επίπεδο αλληλομόρφου π.χ. η δεύτερη παραλλαγή του κυτοχρώματος P450 (CYP) ένζυμο CYP2C9*1 είναι το CYP2C9* 3. Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί είναι συχνοί στον πληθυσμό και ειδικότερα παρατηρούνται με συχνότητα περίπου 1:100-1:1000 βάσεις, αλλά μόνο το 3% των ακολουθιών του DNA κωδικοποιεί πρωτεΐνες (εξόνια). Παρόλα αυτά, περισσότερα από 60.000 SNPs βρίσκονται σε κωδικές περιοχές των γονιδίων.⁷ Ορισμένες αλλαγές δεν επιφέρουν κάποια διαφοροποίηση (σιωπηλές μεταλλάξεις), ενώ άλλες φαίνεται να τροποποιούν τον φαινότυπο, καθώς είναι κοινώς αποδεκτό ότι τα SNPs μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη λειτουργία των πρωτεϊνών ή των αντίστοιχων γονιδίων ακόμα κι αν βρίσκονται σε αρκετή απόσταση από το σημείο έναρξης της μεταγραφής του γονιδίου. Το παραπάνω υποδεικνύει πως η εύρεση ενός SNP δεν επαρκεί ώστε να εξηγήσει φαινοτυπικές αλλαγές. Στην εύρεση πολυμορφισμών αλλά και σπάνιων αλληλομόρφων συνέβαλε σημαντικά το πρόγραμμα HarMap που είχε στόχο τη ταυτοποίηση 200.000 έως 1 εκατομμύριο tag SNPs κατάγραφοντας τη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων αλληλομόρφων σε πληθυσμιακά δείγματα διαφορετικών εθνοτήτων.

Ένας γενετικός πολυμορφισμός προκύπτει όταν δύο ή περισσότεροι γονότυποι υπάρχουν στον ίδιο πληθυσμό ενός είδους συνιστώντας τον κύριο οδηγό της φυσικής επιλογής και εξέλιξης. Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός αποτελεί μια αλλαγή στην αλληλουχία του DNA μόνο σε ένα ζεύγος νουκλεοτιδίων. Στον άνθρωπο φαίνεται πως η επικράτηση συγκεκριμένων SNPs μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων. Τα SNPs μπορούν είτε να κληρονομηθούν είτε να προκύψουν *de novo*. Εντός του γονιδίου, ένα SNP μπορεί να προκύψει σε ιντρόνια ή εξόνια και η αλλαγή να θεωρείται συνώνυμη (δεν προκαλεί αλλαγή στη σειρά των α.α) ή μη συνώνυμη (προκαλεί αλλαγή στη σειρά των α.α). Ένα μη συνώνυμο SNP μπορεί να οδηγήσει σε πρωτεϊνική περικοπή ή να επηρεάσει τις βιοφυσικές ιδιότητες της πρωτεΐνης με σημαντικές λειτουργικές συνέπειες.

Ενα παράδειγμα μιας πιο σημαντικής αλλαγής του γενετικού κώδικα αποτελούν οι παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων (Copy-number variation, CNV). Σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να παρατηρηθούν απώλειες, προσθήκες ή και αναστροφές ζεύγους βάσεων. Επίσης, τα CNVs μπορεί να απασχολούν έναν αριθμό αντιγράφων του ίδιου γονιδίου ή μια ολική διαγραφή μιας περιοχής. Αυτό είναι αρκετά συχνό και περίπου το 0.4 % του γονιδιώματος δυο ατόμων διαφέρει σε σχέση με τα CNVs.⁸ Το P450 2D6 γονίδιο ενζύμου CYP2D6 CNV, πχ μπορεί να προκαλέσει μια ολική διαγραφή γονιδίου CYP2D6 (CYP2D6*5) ή διπλασιασμό (CYP2D6*x2), με αποτέλεσμα τον μειωμένο ή αυξημένο μεταβολισμό πολλών ξενοβιοτικών.⁹

1.3 Φαρμακογενετική-φαρμακοδυναμική-φαρμακοκινητική

Όπως προαναφέρθηκε η φαρμακογενετική είναι η γενετικά ελεγχόμενη ποικιλοότητα μεταξύ ατόμων ως προς την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση των φαρμάκων. Αν και πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την απάντηση στα φάρμακα, όπως το φύλο, η ηλικία, η νόσος, άλλα και διάφορα φάρμακα, φαίνεται πως οι γενετικές αλλαγές παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο.¹⁰ Κατ'αυτόν τον τρόπο αναγνωρίζονται ομάδες ατόμων με διαφορετικά γενετικά προφίλ. Αλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν στην απώλεια, μείωση ή αύξηση του αποτελέσματος του φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) είναι αποτέλεσμα γενετικών αλλαγών κυρίως στο κυτόχρωμα P (CYP)-450.¹¹ Επίσης αλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες-μεταφορείς φαρμάκων μπορεί να μεταβάλλουν την απορρόφηση, διάθεση και αποβολή αυτών με συνέπεια την απώλεια, μείωση ή αύξηση του αποτελέσματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι ασθενείς με μειωμένη έκφραση των πρωτεϊνών-μεταφορέων στο δωδεκαδάκτυλο οι οποίοι μπορεί να έχουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου και κατά συνέπεια να είναι εκτεθειμένοι σε δράσεις υπερτοξικές¹², ενώ επίσης έχειδειχθεί ότι μειωμένη έκφραση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του φαρμάκου στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)¹³. Οι μεταβολές στην απάντηση του φαρμάκου μπορούν να εξηγηθούν και από γενετικές μεταβολές στους στόχους του φαρμάκου. Έχουν βρεθεί SNPs που

συνδέονται με γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς προκαλώντας ανώμαλη δράση ή διαφοροποιημένη έκφραση, καθώς και προς τα επάνω ή προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων¹⁴

Ειδικότερα, με τη βοήθεια της φαρμακογενετικής παρέχεται η δυνατότητα κλινικής καθοδήγησης στη δοσολογία και τον χρόνο χορήγησης των φαρμάκων ανάλογα με το γενετικό προφίλ κάθε ασθενούς με σκοπό τη μέγιστη απόδοση και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπλοκών.¹⁵ Μέχρι σήμερα, υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις για τη μελέτη της γενετικής συνιστώσας στους πληθυσμούς. Αφενός υπάρχουν μελέτες υποψήφιων γονιδίων και αφετέρου διεξάγονται μελέτες ανάλυσης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association, GWAS). Οι μεν πρώτες τείνουν να επικεντρώνονται σε ένα μικρό αριθμό SNPs σε γονίδια που πιθανότατα έχουν βιολογική συσχέτιση με την κατάσταση που μελετάμε. Έτσι λοιπόν, σε μελέτες αναληψίας που έχουν πραγματοποιηθεί, αυτές επικεντρώθηκαν σε γονίδια-κλειδιά μέσα από μονοπάτια της φαρμακοδυναμικής και της φαρμακοκινητικής. Τα SNPs που επιλέγονται είναι συνήθως λειτουργικοί πολυμορφισμοί που μπορεί να έχουν άμεση αιτιολογική σημασία. Από την άλλη, συστοιχίες GWAS μπορούν να συμπεριλάβουν έως και 1 εκατομμύριο SNPs, ώστε να καλύπτεται η μέγιστη πιθανότητα γενετικών παραλλαγών. Συσχετίσεις που προέκυψαν από μελέτες GWAS μπορεί να μην έχουν άμεση αιτιολογική σημασία, αλλά να βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης με υποκείμενες αιτιολογικές παραλλαγές. Η τελευταία προσέγγιση παρέχει επίσης τη δυνατότητα αναγνώρισης νέων γονιδίων που έως τώρα δεν είχαν αναγνωριστεί.¹⁶

Σύμφωνα με τη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία, μελέτες GWAS που έχουν ως στόχο να συσχετίσουν τον γονότυπο με το φαινότυπο σε σύνθετα χαρακτηριστικά, όπως ο πόνος και η απάντηση στα αναλγητικά είχαν έως τώρα σχετική επιτυχία. Μελέτες διδύμων απέδειξαν πως μέχρι και το 60% της παρατηρούμενης διαφοροποίησης σε επώδυνα ερεθίσματα είναι γενετικώς καθορισμένη. Εντούτοις γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην εμπειρία του πόνου είναι μερικώς σχετιζόμενοι με τον πόνο, γεγονός που υποδηλώνει πως διαφορετικά γονίδια

επηρεάζουν διαφορετικό τύπο πόνου.¹⁷ Η πλειονότητα των γενετικών μελετών που ερευνά την αντίδραση στον πόνο στον άνθρωπο έχουν χρησιμοποιήσει μικρά δείγματα. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος του δείγματος όπως ο επιπολασμός της ασθένειας, η συχνότητα της ευαισθησίας του αλληλομόρφου, το μέγεθος και ο αριθμός των SNPs που ελέγχονται. Στη μελέτη σύνθετων χαρακτηριστικών προτιμούνται μεγαλύτερα δείγματα.¹⁸

Οι περισσότερες μελέτες φαρμακογενετικής έχουν επικεντρωθεί στο να μελετήσουν γενετικές μεταβολές που σχετίζονται με ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα. Συγκεκριμένα, υπάρχουν δύο φάσεις του μεταβολισμού των φαρμάκων. Η φάση 1, όπου ένζυμα και κυρίως το CYP καταλύουν την προσθήκη μιας αμινοομάδας ή υδροξυλομάδας σε ένα μη πολικό φάρμακο καθιστώντας το υδατοδιαλυτό. Αυτό μπορεί να γίνει και με αφαίρεση μιας μεθυλομάδας από μια αμίνη (πχ N-απομεθυλίωση της κεταμίνης). Ενώ οι αντιδράσεις της 2^{ης} φάσης σχετίζονται με τη σύζευξη ενός πολικού μορίου σε ένα φάρμακο ή σε ένα μεταβολίτη του καθιστώντας το ακόμα πιο υδατοδιαλυτό, όπως η προποφόλη μέσω υδροξυλίωσης, μεταβολίζεται από το CYP2B6 σε υδροξύλ-προποφόλη και μέσω γλυκουρονιδίωσης από την UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράση UGT1A9 σε γλυκουρονυλ-προποφόλη).¹⁹

Η φαρμακοδυναμική είναι η μελέτη της επίδρασης των φαρμάκων στο ανθρώπινο σώμα. Μιλώντας για φαρμακοδυναμική θα επικεντρωθούμε στους πολυμορφισμούς στην αλληλουχία των αμινοξέων πρωτεϊνών όπως οι υποδοχείς και κανάλια ιόντων, καθώς επίσης και SNPs σε γονίδια που κωδικοποιούν διάφορες ενδοκυττάρια δομές σηματοδότησης. Η φαρμακοκινητική από την άλλη είναι συμπληρωματική της φαρμακοδυναμικής και ορίζεται ως η μελέτη της απορρόφησης, διάθεσης, μεταβολισμού και αποβολής των φαρμάκων. Σκοπός του μεταβολισμού των φαρμάκων είναι να γίνουν περισσότερο υδατοδιαλυτά με σκοπό την αποβολή τους από τους νεφρούς ή διαφορετική οδό. Οι μελέτες στη φαρμακοκινητική έχουν ως στόχο να διερευνήσουν πώς οι γενετικές μεταβολές επηρεάζουν το μεταβολισμό τόσο των προφαρμάκων όσο και των ενεργών μεταβολιτών τους. Επίπλέον, στόχος τους

είναι η μελέτη της επίδρασης που έχουν τα γονίδια στην ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών σε συνήθη φάρμακα.²⁰

2. Είδη θεραπειών για αναισθησία και αναλγησία

Η κλινική εμπειρία υποστηρίζει πως υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις αναισθητικές απαιτήσεις που έχει ένας ασθενής, καθώς και στις απαιτήσεις για περιεγχειρητική αναλγησία. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ορισμένες από τις διαφορές μπορούν να εξηγηθούν από γενετικά καθορισμένες αλλαγές σε πρωτεΐνες-μεταφορείς, σε στόχους φαρμακευτικούς και σε λειτουργίες ενζύμων. Φυσικά είναι απαραίτητη και η γνώση του βαθμού που οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τους γενετικούς ώστε να καθορίσουν το φαρμακευτικό αποτέλεσμα²¹. Ένας ιδανικός αναισθητικός παράγοντας οφείλει να χαρακτηρίζεται τόσο από αναισθητικές όσο και από αναλγητικές ιδιότητες χωρίς να παρουσιάζει ανεπιθύμητες δράσεις στο αναπνευστικό και κυκλοφορικό σύστημα, να έχει μεγάλο θεραπευτικό εύρος, να μη μεταβολίζεται σε τοξικούς μεταβολίτες και να έχει βαθιά διαχείριση. Φυσικά κανένα αναισθητικό φάρμακο δε δύναται να έχει όλες αυτές τις ιδιότητες εξ ολοκλήρου. Όσον αφορά την γενική αναισθησία, αυτή μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους μέσω της χρήσης αποκλειστικά πτητικών ή ενδοφλέβιων αναισθητικών, καθώς και συνδυασμό των δύο.

Η γενική αναισθησία αποτελεί μια διαφοροποιημένη φυσιολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αναστρέψιμη απώλεια της συνείδησης, αναλγησία ολόκληρου του σώματος, αμνησία, καθώς επίσης και από κάποιο βαθμό μυϊκής χάλασης.²²

Τα εισπνεόμενα αναισθητικά παρουσιάζουν χρήσιμες φαρμακολογικές ιδιότητες, διαφορετικές από τους άλλους αναισθητικούς παράγοντες, δεδομένου πως η οδός χορήγησής τους είναι μοναδική. Η έκθεση στην πνευμονική κυκλοφορία επιτρέπει στο φάρμακο να φτάσει πιο γρήγορα στο αρτηριακό αίμα από ότι η ενδοφλέβια χορήγηση. Υπάρχουν πολλά βήματα μεταξύ της χορήγησης αναισθητικού από έναν εξατμιστήρα και της εγκατάστασης του στον εγκέφαλο, τα οποία επηρεάζονται από μία πληθώρα παραγόντων.²³

Ειδικότερα, στους παράγοντες που επηρεάζουν την εισπνεόμενη συγκέντρωση (Fi) συγκαταλέγονται η ροή του φρέσκου αερίου, ο όγκος του αναισθησιολογικού μηχανήματος και η τυχόν απορρόφηση του αερίου από αυτό. Από την άλλη πλευρά, οι παράγοντες που επηρεάζουν την κυψελιδική συγκέντρωση (FA) είναι ο αερισμός, η εισπνεόμενη συγκέντρωση, καθώς και η πρόσληψη, που με τη σειρά της επηρεάζεται από τρεις παράγοντες, τη διαλυτότητα στο αίμα, την κυψελιδική αιματική ροή και τη διαφορά στη μερική πίεση μεταξύ του κυψελιδικού μείγματος αερίων και του φλεβικού αίματος. Επιπλέον, φαίνεται ότι η διαταραχή της σχέσης αερισμού και αιμάτωσης επηρεάζουν την αρτηριακή συγκέντρωση, ενώ οι παράγοντες που επηρεάζουν την αποβολή είναι σχεδόν ίδιοι με αυτούς που επηρεάζουν την ταχύτητα εισαγωγής στην αναισθησία. Στους τελευταίους συμπεριλαμβάνονται η αποφυγή επανεισπνοής, οι υψηλές ροές, ο χαμηλός όγκος του αναισθησιολογικού μηχανήματος, η χαμηλή απορρόφηση, η μειωμένη διαλυτότητα, η υψηλή αιματική ροή και η αύξηση του αερισμού.²⁴

2.1 Πτητικά αναισθητικά

Στην κατηγορία των πτητικών αναισθητικών συμπεριλαμβάνεται το υποξείδιο του άζωτου (N_2O) γνωστό και ως ιλαρυντικό αέριο. Πρόκειται για ένα άχρωμο, άοσμο και φθινό αναισθητικό, αλλά με σημαντικά ζητήματα σχετικά με την ασφάλειά του. Αποβάλλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου δια της εκπνοής και αναστέλλει ένζυμα που εξαρτώνται από τη βιταμίνη B12 με μη αναστρέψιμη οξειδωση του ατόμου του κοβαλτίου της βιταμίνης. Κατ' επέκταση, η παρατεταμένη έκθεση σε αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του μυελού των οστών, νευρολογικές ανεπάρκειες και τερατογένεση. Έχει αναφερθεί ότι είναι 35 φορές πιο διαλυτό στο αίμα από ότι το άζωτο και μπορεί να διαχυθεί σε κοιλότητες που περιέχουν αέρα.²³

Επιπλέον στα πτητικά αναισθητικά ανήκει και το αλοθάνιο, το οποίο συνιστά ένα αλογονομένο αλκάνιο, μη εύφλεκτο και μη εκρηκτικό. Στο ήπαρ οξειδώνεται στον κύριο μεταβολίτη του, το τριφθοριοακετικό οξύ και το βρώμιο. Σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό ηπατοτοξικών τελικών προϊόντων, καθώς επίσης έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις ατόμων που εμφάνισαν ηπατίτιδα

λόγω της χρήση αλοθάνιου. Παρόλα αυτά οι περιπτώσεις αυτές συνιστούν μειοψηφία καθώς η συχνότητά τους έγκειται σε μία στα 35000 περιστατικά.²²

Επιπρόσθετα, πτητικό αναισθητικό αποτελεί και το δεσφλουράνιο. Πρόκειται για ένα μη εύφλεκτο αναισθητικό με έντονα αιθέρια οσμή, το οποίο υφίσταται ελάχιστο μεταβολισμό. Έχει χαμηλή διαλυτότητα στο αίμα και στους ιστούς με αποτέλεσμα να απορροφάται και να αποβάλλεται ταχέως.²³

Επίσης στην παραπάνω κατηγορία συγκαταλέγεται και το σεβοφλουράνιο, του οποίου η διαλυτότητα στο αίμα είναι ελάχιστα μεγαλύτερη από αυτή του δεσφλουρανίου. Είναι άοσμο και ταχέως απορροφώμενο από τις κυψελίδες και προκαλεί αναισθησία εντός 1-3 λεπτών, ενώ η μικρή του διαλυτότητα στο αίμα του επιτρέπει και την ταχύτατη ανάνηψη εντός 7-12 λεπτών. Στο σύστημα των μικροσωματικών ενζύμων του ήπατος P-450 μεταβολίζεται το 5% του σεβοφλουρανίου.²²

Βέβαια η γενική αναισθησία δεν περιορίζεται μόνο στη χορήγηση εισπνεόμενων αναισθητικών. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει πληθώρα φαρμάκων, με σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εισαγωγή και τη διατήρηση της γενικής αναισθησίας. Οι φαρμακολογικές αυτές ιδιότητες αφορούν κυρίως την απορρόφηση, την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση. Η απορρόφηση είναι η διαδικασία με την οποία ένα φάρμακο εγκαταλείπει το χώρο χορήγησης του και εισέρχεται στην κυκλοφορία, ενώ επηρεάζεται από χαρακτηριστικά του φαρμάκου όπως η διαλυτότητα, pKa και η συγκέντρωση. Η κατανομή παίζει ρόλο-κλειδί στην φαρμακολογία επειδή είναι μείζων καθοριστικός παράγοντας της συγκέντρωσης του φαρμάκου στα τελικά όργανα-στόχους. Η κατανομή ενός φαρμάκου εξαρτάται κύρια από την αιμάτωση, τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες και τη λιποδιαλυτότητα. Η βιομετατροπή είναι η τροποποίηση μιας ουσίας μέσω του μεταβολισμού και πραγματοποιείται στο ήπαρ. Η μεταβολική βιομετατροπή μπορεί να χωριστεί στις αντιδράσεις φάσης I και II. Η πρώτη μετατρέπει το μητρικό φάρμακο σε περισσότερο ιονισμένους μεταβολίτες μέσω αντιδράσεων οξείδωσης, αναγωγής ή υδρόλυσης. Οι αντιδράσεις της φάσης II προκαλούν σύζευξη του μητρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών της φάσης I με ένα

ενδογενές υπόστρωμα, ώστε να δημιουργηθεί ένα υψηλού ιονισμού προϊόν που μπορεί να αποβληθεί στα ούρα. Οι νεφροί είναι τα κύρια όργανα της απέκκρισης. Η μη δεσμευμένη με πρωτεΐνες μορφή του φαρμάκου επανααρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια, ενώ η ιονισμένη μορφή απεκκρίνεται.²²

2.2 Ενδοφλέβια αναισθητικά-αναλγητικά

Μία επιπλέον κατηγορία αναισθητικών και αναλγητικών που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα στην αναισθησιολογική ειδικότητα είναι και τα ενδοφλέβια. Στη συγκεκριμένη κατηγορία ανήκει και η θειοπεντάλη. Πρόκειται για ένα βαρβιτουρικό το οποίο προκαλεί καταστολή στο δικτυωτό σχηματισμό που βρίσκεται στον εγκέφαλο και ελέγχει πολλές λειτουργίες όπως τη συνείδηση. Χορηγείται ενδοφλέβια και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες (80%). Χαρακτηριστικό της είναι ότι είναι λιποδιαλυτή με υψηλό μη ιονισμένο κλάσμα με αποτέλεσμα να προκαλεί ύπνωση εντός 30 δευτερολέπτων και αφύπνιση μετά από 20 λεπτά. Οξειδώνεται ηπατικά σε ανενεργούς υδατοδιαλυτούς μεταβολίτες και απεκκρίνεται στα ούρα.²³

Στην κατηγορία των ενδοφλέβιων αναισθητικών ανήκουν και οι βενζοδιαζεπίνες οι οποίες αντιδρούν με ειδικούς υποδοχείς στο ΚΝΣ και ειδικά στον εγκεφαλικό φλοιό. Έχει αναφερθεί ότι η δέσμευση υποδοχέων των βενζοδιαπινών ενισχύει τις ανασταλτικές δράσεις των διαφόρων νευρομεταβιβαστών. Οι βενζοδιαζεπίνες χορηγούνται ενδοφλέβια, αλλά υπάρχει και η δυνατότητα χορήγησης από το στόμα και ενδομυϊκά. Η μιδαζολάμη που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι υδατοδιαλυτή σε χαμηλό pH. Όλες οι βενζοδιαζεπίνες δεσμεύονται σε πολύ μεγάλο βαθμό από πρωτεΐνες (90-98%). Μεταβολίζονται από το ήπαρ και τα τελικά τους προϊόντα είναι υδατοδιαλυτά γλυκουρονίδια, ενώ απεκκρίνονται από τα ούρα.²³

Τα οπιοειδή συνιστούν επίσης ενδοφλέβια αναισθητικά τα οποία συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στο ΚΝΣ. Μέχρι σήμερα, έχουν ταυτοποιηθεί τέσσερις κύριοι τύποι υποδοχέων, οι μ (με υπότυπους $\mu 1$ και $\mu 2$), οι κ άππα, οι δ έλτα και οι σ ίγμα υποδοχείς. Τα οπιοειδή παρέχουν ελάχιστο βαθμό καταστολής και ουσιαστικά παρέχουν αναλγησία. Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες κάθε οπιοειδούς εξαρτώνται από το είδος του υποδοχέα που δεσμεύει, από τη χημική συγγένεια και

από το εάν ενεργοποιείται ο υποδοχέας. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών αναστέλλει την προσυναπτική απελευθέρωση και τη μετασυναπτική απάντηση διεγερτικών νευρομεταβιβαστών, όπως η ακετυλοχολίνη και η ουσία P, από τους αισθητικούς νευρώνες. Μπορούν να χορηγηθούν διαδερμικά, ενδομυϊκά και ενδοφλέβια. Όσον αφορά στην κατανομή τους, αυτή ποικίλλει ανάλογα με τα οπιοειδή. Έτσι λοιπόν η μορφίνη έχοντας χαμηλή λιποδιαλυτότητα, διέρχεται βραδέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, άρα έχει αργή έναρξη και παρατεταμένη δράση, ενώ η φεντανύλη λόγω της υψηλής λιποδιαλυτότητας της έχει τα αντίστροφα αποτελέσματα. Τα μέχρι τώρα διαθέσιμα οπιοειδή εξαρτώνται κυρίως από το ήπαρ για τη βιομετατροπή τους. Το υψηλό κλάσμα ηπατικής πρόσληψης είναι ο λόγος που η κάθαρση εξαρτάται από την ηπατική αιματική ροή. Μοναδική εξαίρεση αποτελεί το νέο υπερβραχείας διάρκειας οπιοειδές, η ρεμιφεντανύλη, η οποία υδρολύεται ταχύτατα από μια μη ειδική εστεράση στο αίμα και στους ιστούς. Τα τελικά προϊόντα από τη βιομετατροπή της μορφίνης και της φεντανύλης αποβάλλονται από τους νεφρούς και ελάχιστα με χολική απέκκριση.²³

Ενδοφλέβια χορηγείται και η κεταμίνη, η οποία έχει πολλές δράσεις σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε αντίθεση με την καταστολή του δικτυωτού σχηματισμού που προκαλούν τα βαρβιτουρικά, η κεταμίνη διαχωρίζει λειτουργικά το θάλαμο από το μεταιχμιακό σύστημα. Κλινικά μετά τη χορήγηση κεταμίνης, ο ασθενής φαίνεται να έχει συνείδηση, αλλά δεν αισθάνεται και δεν αντιδρά σε προκλητά ερεθίσματα. Χορηγείται ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια και είναι περισσότερο λιποδιαλυτή σε σχέση με τα βαρβιτουρικά, γεγονός που υποδηλώνει ότι προσλαμβάνεται ταχέως από τον εγκέφαλο. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, ενώ αρκετοί από τους μεταβολίτες της παραμένουν ενεργοί παρέχοντας αναισθητική δράση. Τα τελικά προϊόντα της βιομετατροπής της απεκκρίνονται από τους νεφρούς.²³

Επιπρόσθετα, στα ενδοφλέβια αναιλγητικά-αναισθητικά συμπεριλαμβάνεται και η ετομιδάτη που χορηγείται αποκλειστικά ενδοφλέβια και καταστέλλει το δικτυωτό σχηματισμό και μιμείται τις ανασταλτικές επιδράσεις του γ-αμινοβουτιρικού οξέος. Παρά την υψηλή της σύνδεση με πρωτείνες, η ετομιδάτη χαρακτηρίζεται από υπερταχεία έναρξη δράσης που οφείλεται στην υψηλή λιποδιαλυτότητα και τη μη ιονισμένη μορφή της σε φυσιολογικό pH. Τα ηπατικά μικροσωματικά ένζυμα και η

εστεράση του πλάσματος υδρολύουν γρήγορα την ετομιδάτη σε ανενεργείς μεταβολίτες και τα τελικά προϊόντα της υδρόλυσης απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα.²³

Το πιο συνηθισμένο ενδοφλέβιο αναισθητικό στην καθημερινότητα του αναισθησιολόγου είναι η προποφόλη. Προκαλεί γενική αναισθησία διευκολύνοντας την κατασταλτική νευρομεταβιβαστική δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος και χορηγείται αποκλειστικά ενδοφλέβια. Χαρακτηρίζεται από υψηλή λιποδιαλυτότητα με αποτέλεσμα και την ταχεία έναρξη δράσης. Η κάθαρση της προποφόλης δεν αφορά την ηπατική αιματική ροή και εμπλέκει έτσι την ύπαρξη εξωηπατικού μεταβολισμού, ενώ όλοι οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα.²³

2.3 Αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης

Τέλος χάλαση των σκελετικών μυών ή μυοχάλαση μπορεί να προκληθεί με τη χορήγηση τόσο μεγάλων πυκνοτήτων εισπνεόμενων αναισθητικών όσο και με περιοχικό αποκλεισμό νεύρων ή με αποκλεισμό της νευρομυϊκής σύναψης από φάρμακα που ονομάζονται μυοχαλαρωτικά. Τα μυοχαλαρωτικά διακρίνονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: τα αποπολωτικά και τα μη αποπολωτικά. Ο διαχωρισμός αυτός αντικατροπτίζει σαφείς διαφορές στο μηχανισμό δράσης, την απάντηση στον ερεθισμό περιφερικού νεύρου και στην αναστροφή του αποκλεισμού. Τα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά δρουν ως αγωνιστές των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης, ενώ τα μη αποπολωτικά ενεργούν ως ειδικοί ανταγωνιστές.²³

Το μοναδικό αποπολωτικό μυοχαλαρωτικό σε ευρεία χρήση σήμερα είναι η σουκινυλοχολίνη. Χαρακτηρίζεται από ταχύτατη έναρξη και διάρκεια δράσης, γεγονός που οφείλεται στη χαμηλή λιποδιαλυτότητα και στη σχετική υπερδοσολογία που συνήθως χορηγείται. Εισερχόμενη στην κυκλοφορία μετατρέπεται από την ψευδοχολινεστεράση σε σουκινυλμολοχολίνη. Η παραπάνω διαδικασία είναι τόσο ισχυρή που μόνο ένα κλάσμα της δόσης φτάνει στη νευρομυϊκή σύναψη. Η σουκινυλοχολίνη δεν είναι λιποδιαλυτή και η κατανομή της περιορίζεται στον εξωκυττάριο χώρο.²³

Αντίθετα με τα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών. Κανένα από τα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά

που χρησιμοποιούνται σήμερα δεν έχει την ταχεία έναρξη και διάρκεια δράσης της σουκινυλοχολίνης. Τα συνηθέστερα μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά που χρησιμοποιούνται στην πράξη είναι το cis ατρακούριο και το ροκουρόνιο. Το cis ατρακούριο χορηγείται ενδοφλέβια, υφίσταται διάσπαση στο πλάσμα, σε φυσιολογικό pH και θερμοκρασία κατά Hofmann. Τα προϊόντα του μεταβολισμού του δεν προκαλούν μυοχάλαση και η αποβολή του δεν εξαρτάται από την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία. Το ροκουρόνιο δε μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και λιγότερο από τους νεφρούς. Η διάρκεια δράσης του δεν επηρεάζεται σημαντικά από την νεφρική ανεπάρκεια, αλλά παρατείνεται σε καταστάσεις ηπατικής ανεπάρκειας. Επειδή δεν έχει ενεργούς μεταβολίτες θεωρείται ιδανική επιλογή για μακροχρόνιες εγχύσεις όπως σε ασθενείς εντός της ΜΕΘ.²³

Η κλινική κατάσταση του αρρώστου διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση αναισθητικών φαρμάκων. Παρόλα αυτά χρήζουν ιδιαίτερης μνείας και προσοχής οι μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται σε κάθε άτομο, κάτι που αναφέρεται ολοένα και πιο συχνά στη βιβλιογραφία. Θεωρείται πλέον, με βάση τις τρέχουσες μελέτες, πως ο μεταβολισμός των χορηγούμενων φαρμάκων εξαρτάται από γενετικούς πολυμορφισμούς ενζύμων που συμμετέχουν στη βιομετατροπή του αναισθητικού παράγοντα ή στη ρύθμιση της δράσης του όπως συμβαίνει σε πρωτεΐνες υποδοχέων.

3. Γονίδια και αναισθησία

Σύμφωνα με μελέτες, φαίνεται ότι τα γονίδια μπορούν να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική των αναισθητικών φαρμάκων με διάφορους τρόπους. Έχει αναφερθεί ότι τροποποιούν αφενός ένζυμα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων και συνεπώς για τη διαθεσιμότητα τους και αφετέρου πρωτεΐνες-μεταφορείς που επηρεάζουν την απορρόφηση, ανακατανομή και βιοδιαθεσιμότητα. Η σημαντικότερη ομάδα ενζύμων που καταλύουν το μεταβολισμό των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αναισθητικών είναι τα ένζυμα της πρώτης και της δεύτερης φάσης και συγκεκριμένα οι χολινεστεράσες του κυτοχρώματος P450 και οι ουριδιν-γλουκουρονοσυλτρασνφεράσες, αντιστοίχως.²⁵

3.1 Μεταβολικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP enzyme).

Πρόκειται για μια υπερομάδα των σημαντικότερων ενζύμων του ήπατος που κωδικοποιούνται από τα γονίδια CYP και ενέχονται στον οξειδωτικό μεταβολισμό των φαρμάκων. Έχουν προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον καθώς παραλλαγές τους φαίνεται να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και αποτελεσματικότητα των φαρμάκων. Η ονομασία της ομάδας των γονιδίων και των ενζύμων βασίζεται σε κωδικές αλληλουχίες αμινοξέων. Η πλειοψηφία των γονιδίων είναι CYP1, CYP2 και CYP3. Ένζυμα με περισσότερο από 55% ομοιότητα ανήκουν στην ίδια υποοικογένεια και ονοματίζονται ως CYP2D. Ο αριθμός μετά το γράμμα δείχνει το μεμονωμένο ένζυμο π.χ. CYP2D6, ενώ ο αριθμός μετά τον αστερίσκο υποδεικνύει τα διάφορα αλληλόμορφα π.χ. CYP2D6*1.²⁶ Η μεγάλη ποικιλία και πολυμορφισμός των γονιδίων CYP οδηγεί σε 4 κύριους φαινότυπους ενζυμικής δραστηριότητας, ενώ με βάση τη μετατροπή ενός φαρμάκου σε ενεργό ή μη μεταβολίτη από τα CYP ένζυμα, η δράση διαφέρει για τον ίδιο γονότυπο²⁷. Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι σημαντικότερες ιδιότητες των κυριότερων CYP ενζύμων που παίζουν σημαντικό ρόλο στη φαρμακοκινητική των αναισθητικών φαρμάκων. Το CYP2B6 είναι ένα από τα γονίδια με τους περισσότερους πολυμορφισμούς.

Η CYP2C υποοικογένεια αποτελείται από τα εξής τέσσερα γονίδια, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 και CYP2C19. Από αυτά, το CYP2C9 είναι το κυριότερο ηπατικό ένζυμο και αποτελεί το 18% όλων των CYP ενζύμων.²⁸ Το πιο συχνό φάρμακο που αναφέρεται στις φαρμακογενετικές μελέτες είναι η βαρφαρίνη που μεταβολίζεται από το CYP2C9 και τη βιταμίνη K-εποξειδίου αναγωγή (VKOR-1).²⁹ Σύμφωνα με τα ευρήματα φαρμακογενετικών μελετών, έχουν εντοπιστεί διάφορα SNPs του CYP2C9 και CYP2C8³⁰ που σχετίζονται με την φαρμακοκινητική των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και αντιπηκτικών φαρμάκων.³¹

Το CYP2D6 ένζυμο είναι το μόνο από τα CYP ένζυμα το οποίο δεν είναι επαγόμενο και κατά συνέπεια οι αλλαγές στην δραστηριότητά του οφείλονται κυρίως σε γενετικές αλλαγές.³² Οι κυριότερες από αυτές τις αλλαγές είναι οι πολυμορφισμοί CYP2D6*1, CYP2D6*2 και CYP2D6*10. Γενετικοί διπλασιασμοί ή

πολλαπλασιασμός του CYP2D6 είναι ένα συχνό φαινόμενο που παρατηρείται στους Αφρικανούς και στους Ωκεάνιους. Ο υψηλότερος επιπολασμός, της τάξεως του 28%, του φαινότυπου με τον άμεσο μεταβολισμό παρατηρείται στην Αλγερία και στην Βόρειο Αφρική.³³ Γενετικές παραλλαγές σχετίζονται με παραλλαγμένους φαινότυπους για το μεταβολισμό φαρμάκων όπως είναι τα οπιοειδή κωδεΐνη, τραμαδόλη, υδροκωδεΐνη και οξυκωδεΐνη.³⁴

Το CYP2E1 έχει ιδιαίτερη τοξικολογική σημασία αφού είναι σε θέση να μετατρέπει πολλά ξενοβιοτικά σε ηπατοτοξικά ή σε καρκινογόνα.³⁵ Αποτελεί το κυρίως, αν όχι μοναδικό ανθρώπινο ηπατικό μικροσωμιακό ένζυμο, το οποίο καταλύει την αποφθορίωση του σεβοφλουρανίου. Επίσης, ενέχεται στο μεταβολισμό του ισοφλουρανίου και του ενφλουρανίου και μπορεί να θεωρηθεί ως το σημαντικότερο μεταβολικό ένζυμο των πτητικών αναισθητικών στον άνθρωπο.

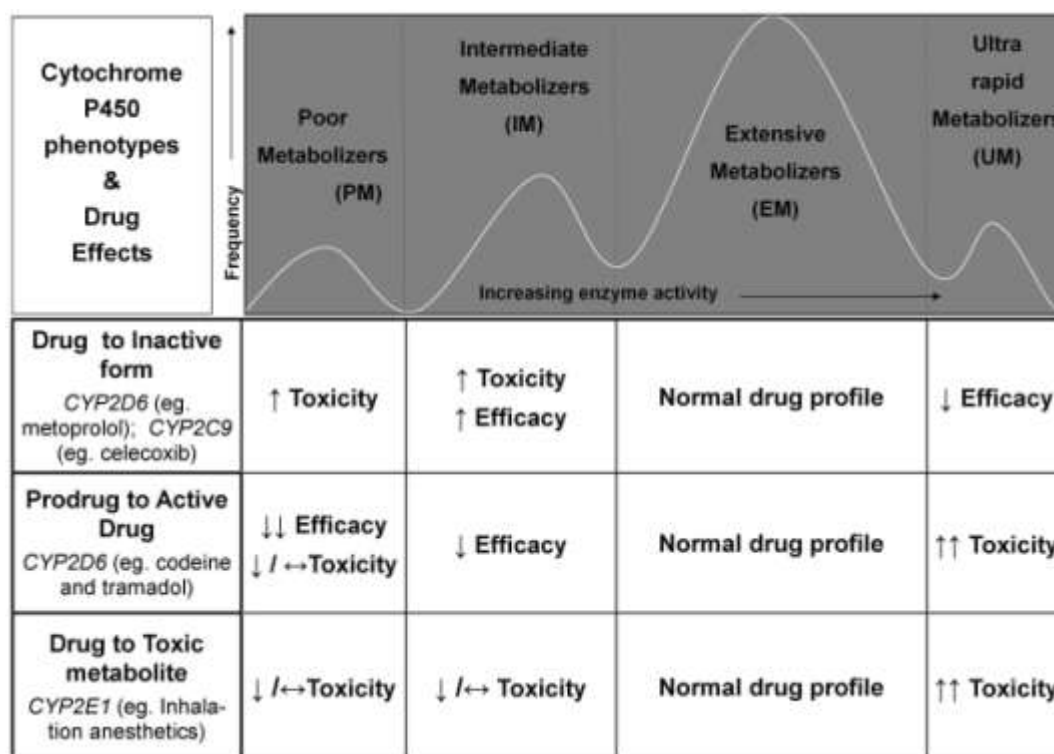
Το CYP3A είναι η πιο μεγάλη και κλινικά σημαντική υποομάδα που αποτελείται από τα εξής σημαντικά γονίδια: CYP3A4, CYP3A5 και CYP3A7 που εδράζονται στη χρωμοσωμική περιοχή 7q21.1. Το CYP3A4 λογίζεται ως το 10-40% όλων των CYP ενζύμων. Η μεγάλη ποικιλία αυτού του γονιδίου χωρίς να παρουσιάζει φαινοτυπικό πολυμορφισμό φαίνεται πως είναι αποτέλεσμα της επαγωγής και αναστολής του CYP3A4 από φάρμακα και περιβαλλοντικούς παράγοντες.³⁶ Το CYP3A5 είναι το κύριο ένζυμο της CYP3A υποομάδας που βρίσκεται στο ήπαρ και στο έντερο, ενώ το CYP3A7 απαντάται κυρίως στο νεογνικό ήπαρ.

Οι μεταβολές στη γενετική του CYP μπορεί να αλλάξουν τη συγκέντρωση των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως από αυτό και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτή η αλληλεπίδραση ονομάζεται φάρμακο-γονίδιο αλληλεπίδραση (DGI). Τα DGIs είναι συχνά και σημαντικά αν λάβουμε υπόψιν πως τα CYP2D6, CYP2C19, και CYP2C9 είναι αρκετά πολυμορφικά και εμπλέκονται περίπου στο 40% του μεταβολισμού μέσω CYP. Με αυτόν τον τρόπο, η δραστηριότητα του CYP2D6 έχει μεγάλη επιρροή στη δράση των οπιοειδών.

Το CYP450 λοιπόν εμπλέκεται στη βιομετατροπή ενδογενών ενώσεων, τοξινών, φαρμάκων και εμπλέκεται άμεσα στην φαρμακοκινητική μεταξύ διαφόρων

φαρμάκων. Έχουν βρεθεί 57 ένζυμα στον άνθρωπο τα οποία ταξινομούνται σε οικογένειες, υποοικογένειες, ισοένζυμα και παραλλαγές αλληλομόρφων.³⁷ Από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα πολλά θεωρούνται ως υποστρώματα, άλλα ως αναστολείς και άλλα ως επαγωγείς.

Οι ασθενείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με το πόσο αποτελεσματικά μεταβολίζουν ένα φάρμακο, το οποίο βασίζεται στον αριθμό των φυσιολογικών ή μη αλληλομόρφων που έχουν κληρονομήσει. Κατά συνέπεια, διακρίνονται οι φυσιολογικοί ή εκτενείς μεταβολιστές (normal or extensive metabolizer, NM-EM) που φέρουν δύο λειτουργικά αλληλόμορφα και απαντούν φυσιολογικά όταν λαμβάνουν την προτεινόμενη δόση. Οι ενδιάμεσοι μεταβολιστές (intermediate metabolizer, IM) έχουν ένα φυσιολογικό και ένα ελαττωματικό αλληλόμορφο ή δύο μερικώς ελαττωματικά αλληλόμορφα. Τέλος οι φτωχοί μεταβολιστές (poor metabolizer, PM) φέρουν δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα τα οποία προκαλούν μια πολύ περιορισμένη ή μηδενική λειτουργικότητα, ενώ οι ταχείς μεταβολιστές (rapid metabolizer, RM) φέρουν ένα ενεργό και ένα αλληλόμορφο με αυξημένη δραστηριότητα, ενώ οι υπερταχείς μεταβολιστές (ultra rapid metabolizer, UM) φέρουν πολλαπλά αντίγραφα λειτουργικών αλληλομόρφων προκαλώντας υπερβολική δραστηριότητα. (Πίνακας 1)



Πίνακας 1: Φαρμακολογικές απαντήσεις με βάση τον φαινότυπο CYP 450

(Current Clinical Pharmacology, 2012, Vol. 7, No. 2)³⁸

Διαφορές που παρατηρούνται στην ύπαρξη ή όχι ενός πολυμορφισμού σε έναν πληθυσμό, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την εθνικότητα του πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι ποσοστό περίπου 7-10% των Καυκάσιων έχουν ελαττωματικό CYP2D6,(PM), ενώ μόνο το 1-2% των Ασιάτων και το 2-4% των Αφροαμερικανών είναι PMs. Περίπου το 30% των Αφροαμερικανών και Ασιατών έχει IM του CYP2D6, ενώ το 29% των Αιθίοπων, το 10% των Νότιων Ευρωπαίων και το 1-2% των Βόρειων Ευρωπαίων είναι υπερταχείς μεταβολιστές.³⁹

3.2 Μεταβολικά γονίδια/ένζυμα UDP-γλουκρονυλοτρανσφεράση (UGT) 2^{ης} φάσης

Το UGT χρησιμοποιεί UDP (uridine 5'-diphosphoglucuronic acid) για τη γλυκουρονιδίωση των υδροφοβικών ενώσεων με σκοπό να μετατραπούν σε υδρόφιλα, ώστε να αποβληθούν από το σώμα. Πρόκειται για ένα μείζον μεταβολικό μονοπάτι που ευθύνεται για το 15% περίπου της κάθαρσης των φαρμάκων από το σώμα. Στη συγκεκριμένη κατηγορία υπάρχουν δύο ομάδες, το UGT1 και UGT2, που

διαχωρίζονται με βάση την γενετική αλληλουχία. Στην UGT1 οικογένεια, συμπεριλαμβάνονται εννέα λειτουργικά γονίδια που περιλαμβάνουν τα UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 και UGT1A10, τα οποία εντοπίζονται στη χρωμοσωμική περιοχή 2q37. Από την άλλη, οχτώ γονίδια της UGT2 οικογένειας, τα UGT2A1, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B11, UGT2B15 και UGT2B28 βρίσκονται στις περιοχές q13 και q13.2 του χρωμοσώματος 4⁴⁰. Το UGT2B7 είναι το κύριο ένζυμο για τη γλυκουρονιδίωση της μορφίνης σε μορφίνη 3-0-γλυκουρονίδιο (M3G) και μορφίνη-6-ο-γλυκουρονίδιο (M6G). Η πιο γνωστή διαφοροποίηση αλληλομόρφου UGT2B7*2, που αφορά σε μετατροπή κυτοσίνης σε θυμίνη στη θέση 802 (802C>T), συναντάται στο 1/3 του καυκάσιου πληθυσμού και δε φαίνεται να επηρεάζει τη γλυκουρονιδίωση της μορφίνης. Βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με τον πολυμορφισμό -161C/T, του οποίου ο γονότυπος TT βρέθηκε να σχετίζεται με μείωση των επιπέδων της μορφίνης στο πλάσμα συγκριτικά με τα επίπεδα των μεταβολιτών. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι ο γονότυπο CC παρουσιάζει χαμηλότερα M3G και M6G επίπεδα³⁶.

Τα ένζυμα της δεύτερης φάσης του μεταβολισμού των φαρμάκων παρουσιάζουν εκτεταμένους πολυμορφισμούς. Γενετικοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα όπως το UGTs, STs, NAT1 και NAT2 και GSTs μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς την ικανότητα των φαρμάκων να γίνουν πιο υδατοδιαλυτά και κατά συνέπεια να απεκκριθούν από τα νεφρά.⁴¹ Πολλές μεταλλάξεις στα γονίδια UGT1 έχουν περιγραφεί, ενώ η κληρονόμηση των δυο ελαττωματικών αλληλομόρφων συσχετίζεται με μειωμένη ικανότητα σύζευξης της χολερυθρίνης με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικών συνδρόμων όπως το Crigler-Najjar και το Gilbert.⁴²

Η λοραζεπάμη μεταβολίζεται σε 3-0-φαινολικό-γλουκουρονίδιο στον άνθρωπο και απεκκρίνεται στα ούρα με μια αντίδραση που καταλύεται από το UGT2B7. Η κάθαρση της λοραζεπάμης είναι 20-40% μικρότερη στους ασθενείς με σύνδρομο Gilbert σε σχέση με τους υγιείς.⁴³ Η οξαζεπάμη χορηγείται ως ένα ρακεμικό μείγμα το οποίο απεκκρίνεται στη μορφή του (S) γλουκουρονιδίου. Ένας χαμηλός δείκτης S/R γλουκουρονιδίου υπονοεί φτωχή γλουκουρονιδίωση της οξαζεπάμης. Το 10%

του πληθυσμού χαρακτηρίζεται από την παραπάνω κατάσταση, η οποία προδιαθέτει για μια γενετική ανάμειξη στο ισομερές UGT2B7.⁴⁴

3.3 Επιδράσεις της φαρμακογενετικής στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των αναισθητικών φαρμάκων.

3.3.1 Ενδοφλέβια αναισθητικά

3.3.1.1 Προποφόλη

Η προποφόλη θεωρείται το φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνότερα από τους αναισθησιολόγους. Ασκεί τη δράση του μέσω του υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέως (GABA), το οποίο ελέγχεται από το γονίδιο GABRE χωρίς να έχει ιδιαίτερη προτίμηση σε κάποια ειδική υπομονάδα. Κυρίως υδροξυλιώνεται από το ένζυμο CYP2B6⁴⁵ και μετά υπόκειται σε ο-γλυκουρονιδίωση από το UGT1A9. Μια δεύτερη αλυσίδα αντιδράσεων που ελέγχεται από το CYP2C9 οδηγεί στην παραγωγή της 4-υδροξυπροποφόλης που μεταβολίζεται στη συνέχεια από ένζυμα όπως το NQO1, θειοτρανσφεράσεις ή υπόκειται σε διαδικασίες σύζευξης⁴⁶. Παρά το γεγονός πως έχουν αναφερθεί διάφορες ανεπιθύμητες δράσεις της προποφόλης όπως βραδυκαρδία (5-23%), ασυστολία (1,9-15 στους 15000 ασθενείς)⁴⁷ και το σύνδρομο έγχυσης προποφόλης,⁴⁸ δεν είναι σαφές εάν πρόκειται για αντιδράσεις δοσοεξαρτώμενες ή αν γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την διαθεσιμότητα της προποφόλης και κατά συνέπεια το ρόλο της. Παρόλο που η προποφόλη μεταβολίζεται κυρίως μέσω γλυκουρονοδίου, που ελέγχεται από το γονίδιο UGT1A9, υπεύθυνες για την ποικιλία στο μεταβολισμό της είναι οι γενετικές αλλαγές στο CYP2B6 ((Court et al., 2001; Iohom et al., 2007; Takahashi et al., 2008). Το 2011 ο Kansaku και οι συνεργάτες του παρατήρησαν μεγάλες συγκεντρώσεις προποφόλης στο πλάσμα ασθενών που φέρουν τον πολυμορφισμό c.516G>T του γονιδίου CYP2B6. Επιπλέον μελέτες που προσπάθησαν να συνδέσουν το CYP2B6 με τις μεταβολικές ανάγκες της προποφόλης, δεν κατέληξαν σε σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα. Εντούτοις κατά μέσο όρο φαίνεται ότι οι γυναίκες απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις προποφόλης για την εισαγωγή στην αναισθησία και ανανήπτουν ταχύτερα συγκριτικά με τους άντρες (Choong et al., 2013; Loryan et al., 2012). Ο Mastrogianni το 2014 ανέφερε πως οι γυναίκες με το T αλληλίο του πολυμορφισμού CYP2B6 c.516G>T είχαν μεγαλύτερη συγκέντρωση προποφόλης σε σχέση με τους μη φορείς. (p = 0.03; Mastrogianni et al., 2014).

Μελέτη που επικεντρώθηκε σε πιθανούς γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν την ποικιλία των αντιδράσεων της προποφόλης σε 150 ασθενείς, κατέληξε πως ο χρόνος που χρειάζεται για να χαθεί η προφορική επαφή και να επιτευχθεί μια τιμή μικρότερη του 70 στο διαφασματικό μετρητή συνείδησης, ποικίλλει αρκετά. Συγκεκριμένα, μεγαλύτερη ποικιλία παρουσιάστηκε κατά την αφύπνιση και στην κάθαρση της προποφόλης, ενώ δεν παρουσιάστηκαν ιδιαίτερες στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ διαφορών στο CYP2B6 (R487C, K262R και Q172 παραλλαγές), ή GABRE παραλλαγές (mRNA358G/T, 20118C/T, 20326C/T και 20502A/ T) και τους ασθενείς υπό παρατήρηση.⁴⁹

Επίσης το γονίδιο UGT1A9 της περιοχής 2q37, κωδικοποιεί το ένζυμο UDP-γλυκουρονύλτρανσφεραση, που καταλύει τη γλυκουρονιδίωση της προποφόλης, ενώ παραλλαγές του γονιδίου επηρεάζουν σημαντικά το μεταβολισμό της προποφόλης.⁵⁰ Συγκεκριμένα, έρευνες έχουν δείξει απώλεια της δράσης της UGT1A9 έχει συσχετιστεί με την παραλλαγή UGT1A9 726G/G (Saeki et al., 2003), ενώ η παραλλαγή UGT1A D256N μειώνει την γλυκουρονιδίωση της προποφόλης.⁵⁰ Σε μια πιλοτική μελέτη, ο Loryan και οι συνεργάτες του το 2012 κατέληξαν πως δεν υπάρχει καμιά συσχέτιση μεταξύ της γλυκουρονιδίωσης της προποφόλης στα δυο φύλα και της έκφρασης του UGT1A9. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και το 2013 με τη μελέτη του Choong. Ωστόσο ασθενείς που είναι ετερόζυγοι και φέρουν την παραλλαγή UGT1A9-1887T/G απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις εισαγωγής της προποφόλης.⁵¹ Επίσης το UGT1A9-133T/C συνδέεται με υψηλότερη απέκκριση της προποφόλης.

Μεταξύ των SNPs του γονιδίου UGT1A9 που φαίνεται να επηρεάζουν την γλυκουρονιδίωση συγκαταλέγονται οι 2152C>T, -440C>T, -331T>C, -275T>A, 98T>C και 766G>A.⁴⁹ Ο τελευταίος που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση του D256N αμινοξέως, βρέθηκε να αυξάνει την πιθανότητα των ανεπιθύμητων δράσεων της προποφόλης.⁵⁰

3.3.1.2 Μιδαζολάμη.

Η μιδαζολάμη είναι μια βενζοδιαζεπίνη της οποίας οι κύριες δράσεις οφείλονται στις αναστρέψιμες αλληλεπιδράσεις με τον αναστολέα του υποδοχέα του GABA στο ΚΝΣ. Μεταβολίζεται κυρίως ενδοηπατικά από τα ένζυμα CYP3A4/CYP3A5 στα υδροξυλ-παράγωγα του. Η ενζυμική επαγωγή φαίνεται να είναι περίπου 50%

μεγαλύτερη στους ομοζυγώτες CYP3A5*3 σε σχέση με τα λειτουργικά αλληλόμορφα.⁵² Ο Miao και οι συνεργάτες του βρήκαν πως υπάρχει σημαντική ανισορροπία σύνδεσης ανάμεσα στο CYP3A5*3 και CYP3A4*1A στον Καυκάσιο πληθυσμό και μεταξύ του CYP3A5*1 και CYP3A4*1B σε Αφροαμερικανούς. Εντούτοις, δεν κατόρθωσαν να βρουν διαφορές στην διαθεσιμότητα της μιδαζολάμης *in vivo* μεταξύ των διαφόρων γονοτύπων.⁵³

3.3.1.3 Διαζεπάμη

Η διαζεπάμη χρησιμοποιείται συχνά με σκοπό να μειώσει το στρες και να θεραπεύσει τους μυϊκούς σπασμούς. Μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο CYP2C19³⁶ σε δεσμεθυλδιαζεπάμη και ασκεί τη δράση της καθώς ενώνεται σε μια ειδική υπομονάδα στον υποδοχέα του GABAA.⁵³ Το γονίδιο CYP2C19 είναι ιδιαίτερο πολυμορφικό. Το wild type αλληλίο CYP2C19*1 έχει συνδυαστεί με φυσιολογική ενζυμική δράση και με το φαινότυπο των φυσιολογικών μεταβολιστών, ενώ το αλληλίο CYP2C19*17 σχετίζεται με αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα και με τον φαινότυπο υπεραταχείς μεταβολιστές⁵⁴. Η πιο σημαντική παραλλαγή που οδηγεί σε απώλεια της δράσης είναι η CYP2C19*2, που περιλαμβάνει μια αλλαγή γουανίνης σε αδενίνη (c.681G>A) στο εξόνιο 5 και έχει ως αποτέλεσμα μια ανώμαλη θέση κοπής. Κατά συνέπεια, δημιουργείται μια πρωτεΐνη μη λειτουργική. Η συχνότητα του CYP2C19*2 εκτιμάται περίπου 15% στους Αφρικανούς και στους Καυκάσιους και περίπου 30-35% στους Ασιάτες. Μια ακόμη παραλλαγή που οδηγεί σε μη λειτουργική πρωτεΐνη είναι το CYP2C19*3, το οποίο περιλαμβάνει μια παραλλαγή c. 636G>A στο εξόνιο 4 με αποτέλεσμα το πρώιμο στοπ του κωδικονίου. Η συχνότητα του CYP2C19*3 είναι περίπου 2–9% στους Ασιάτες και σπάνια στις άλλες εθνικότητες. Οι ενδιάμεσοι CYP2C19 μεταβολιστές φέρουν ένα αντίγραφο από ένα αλληλόμορφο το οποίο κωδικοποιεί την μειωμένη ή μηδενική λειτουργία (π.χ. *1/*2), ενώ οι φτωχοί μεταβολιστές (PM) είναι ομόζυγοι ή ετερόζυγοι για την απώλεια δυο αλληλομόρφων (π.χ. *2/*2, *2/*3). Μελέτες έδειξαν πως οι PM έχουν χαμηλότερη απέκκριση της διαζεπάμης στο πλάσμα σε σχέση με τους φυσιολογικούς μεταβολιστές που παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Ωστόσο, ο FDA δεν συνιστά την μείωση της δόσης στους CYP2C19 φτωχούς μεταβολιστές.

Από την άλλη, η υπομονάδα α4 του υποδοχέα GABAA αποτελεί μια μοναδική θέση στην οποία ενώνεται η διαζεπάμη και αλλαγές σε αυτήν μπορούν να εξηγήσουν τις

διαφορές στην ευαισθησία της διαζεπάμης στους ανθρώπους.⁵⁵ Μια αντικατάσταση της Pro385Ser (1236C>T) στο GABAA α6 φαίνεται να παίζει ρόλο στην ευαισθησία της διαζεπάμης.⁵⁶

3.3.1.4 Ετομιδάτη

Η ετομιδάτη ανήκει και αυτή στα ενδοφλέβια αναισθητικά και είναι μια ιμιδαζόλη που μεταβολίζεται μέσω εστερικής υδρόλυσης. Δρα στον υποδοχέα GABAA που έχει 2 ή 3 υπομονάδες. Υπάρχει ανάγκη να μελετηθεί εάν η ατομική μεταβλητότητα στη φαρμακοκινητική της ετομιδάτης σχετίζεται με ανεπιθύμητες δράσεις όπως η αδρενεργική ανεπάρκεια λόγω καταστολής του φλοιού των επινεφριδίων.⁵⁷

Τέλος η υπομονάδα ϵ του υποδοχέα A του GABA προσφέρει αναισθησία στις αναισθητικές δράσεις των ενδοφλέβιων αναισθητικών που σχετίζονται με το GABA. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον ανθρώπινο εγκέφαλο που παίζει ιδιαίτερο ρόλο στη ρύθμιση της νευρικής σύναψης. Είναι επίσης ο άμεσος υπεύθυνος για τη ρύθμιση του μυϊκού τόνου. Φάρμακα τα οποία είναι αγωνιστές του GABA ή αυξάνουν την ποσότητα του έχουν μυοχαλαρωτική, αντιστρεσογόνο και αντιεπιληπτική δράση. Όλα τα γενικά αναισθητικά ρυθμίζουν θετικά τον υποδοχέα GABA-A προκαλώντας ανασταλτική δράση, ενώ αλλαγές σε αυτόν μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένες αναισθητικές ανάγκες. Ο Wilke και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν το γονίδιο που κωδικοποιεί την μονάδα ϵ του υποδοχέα GABAA και ονομάζεται GABRE (gene map locus Xq28).⁵⁸ Γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί για την υπομονάδα του υποδοχέα του GABA είναι σημαντικές για την ευαισθησία στη διαζεπάμη, βαρβιτουρικά και προποφόλη.⁵⁹ Τα πτητικά αναισθητικά δρουν μέσω διαφορετικού σημείου στον υποδοχέα του GABAA συγκριτικά με τα ενδοφλέβια αναισθητικά. Τόσο τα πτητικά όσο και η προποφόλη δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη εκλεκτικότητα με τους υπότυπους των υποδοχέων σε αντίθεση με την ετομιδάτη η οποία δρα εκλεκτικά μέσω υποδοχέων που περιέχουν $\beta 2$ ή $\beta 3$ υπομονάδες. Αυτή η εκλεκτικότητα καθορίζεται από ένα αμινοξύ, μια ασπαραγκίνη στο νούμερο 265 στην $\beta 2$ και $\beta 3$ υπομονάδα και μια σερίνη στην αντίστοιχη θέση στο $\beta 1.2$. Αναγάγωντας τα αποτελέσματα των μελετών που διεξήχθησαν σε πειραματικά μοντέλα ζώων και σε ανθρώπους, θα μπορούσε να διατυπωθεί η άποψη πως ένας αναισθητικός παράγοντας

που είναι εκλεκτικός για την υπομονάδα β3 του υποδοχέα GABAA θα προκαλούσε ταχύτερη ανάνηψη χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶⁰

3.3.2 Πτητικά αναισθητικά

3.3.2.1 Νιτρώδες οξείδιο (NO)

Παρόλο που υπάρχουν πολλές αρνητικές επισημάνσεις στη χρήση του νιτρώδους οξειδίου, εντούτοις εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη.⁶¹ Το NO οξειδώνει με τρόπο μη αναστρέψιμο το άτομο του κοβαλτίου στη βιταμίνη B12 με αποτέλεσμα να απενεργοποιείται η δράση του ενζύμου μεθειονίν-συνθεάση. Αυτό το ένζυμο καταλύει το σχηματισμό της μεθειονίνης, της οποίας η ενεργοποιημένη μορφή (Σαδενοσυλμεθειονίνη) αποτελεί το κύριο υπόστρωμα που εμπλέκεται στο σχηματισμό της μυελινικής θήκης, νευροδιαβιβαστών και DNA σύνθεσης σε ιστούς που αναπαράγονται τάχιστα. Ο Selzer και οι συνεργάτες του μελέτησαν την απρόσμενη νευρολογική έκπτωση σε ένα βρέφος μετά από την έκθεση του σε NO δις σε σύντομο χρονικό διάστημα.⁶²

3.3.2.2 Ισο-δес-σεβοφλουρανιο

Τα πτητικά αναισθητικά μεταβολίζονται από τα ένζυμα του CYP450 κυτοχρώματος και κυρίως το CYP2E1, που βρίσκονται στο συκώτι σε διαφορετικό βαθμό.⁶³ Το 20-50% του αλοθανίου, το 2% του σεβοφλουρανίου, λιγότερο από το 1% του ισοφλουρανίου⁶⁴ και το 0.1% του δεσφλουρανίου υπόκεινται σε βιομετροπή στο ήπαρ.

Το σεβφλουράνιο μεταβολιζόμενο παράγει εξαφλουορισοπροπανάλη και φθοριούχες ενώσεις⁶⁵, ενώ ο μεταβολισμός άλλων πτητικών αναισθητικών παράγει κυρίως τριφθοροοξικό οξύ.⁶⁶ Το αλοθάνιο είναι ευρέως γνωστό πως προκαλεί ηπατοτοξικότητα.⁶⁷, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις τοξικότητα του ήπατος έχει αποδοθεί και στο δεσφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και ισοφλουράνιο.⁶⁹ Παρά την τάση που έχει η ηπατίτιδα από αλοθάνιο να εμφανίζεται κυρίως σε οικογένειες υποδεικνύοντας και κληρονομικότητα, οι γενετικοί μηχανισμοί δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι.⁷⁰ Οι ενδογενείς ανθρώπινες γλουτατιόν-S-τρανσφεράσες (GST) είναι υπεύθυνες για τη δεύτερη φάση του μεταβολισμού πολλών φαρμάκων. Η γενετική ποικιλομορφία αυτού του ενζύμου έχει συσχετιστεί με την ηπατική ακεραιότητα. Οπότε προκειμένου να μελετήσουν την ηπατοτοξικότητα του

σεβοφλουρανίου, ο Kaymak και οι βοηθοί του εξέτασαν την σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού GSTP1 και της ηπατοκυτταρικής ακεραιότητας χρησιμοποιώντας α-GST. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης φαίνεται πως 24 ώρες μετά την έκθεση σε σεβοφλουράνιο, τα άτομα που ήταν ετερόζυγα με GSTP1 Ile105Val είχαν μεγαλύτερη συγκέντρωση α-GST στο πλάσμα συγκριτικά με τους ομοζυγώτες (Kaymak et al., 2008). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι ο ετερόζυγος γονότυπος Ile105Val σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ηπατοτοξικότητας μετά από χορήγηση σεβοφλουρανίου.

πίσης τα πτητικά αναισθητικά ασκούν τη δράση τους μέσω αλληλεπιδράσεων με το GABA. Σε παιδιά, η εργώδης αφύπνιση είναι ένα από τα μεγαλύτερα μετεγχειρητικά προβλήματα από τη χρήση πτητικών αναισθητικών που προκαλούν ταχεία αφύπνιση.

Γενικά έχει παρατηρηθεί έντονο ενδιαφέρον για τη μελέτη της γενετικής βάσης πάνω στην οποία τα ίδια άτομα παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις στην ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση (MAC) των πτητικών αναισθητικών, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα συγκεκριμένα άτομα να παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα ενσυνείδησης διεγχειρητικά (awareness). Έχουν βρεθεί λοιπόν μεταλλάξεις στον υποδοχέα της μελανοκορτίνης 1 (MC1R) που φαίνεται να επηρεάζουν τα αναισθητικά φάρμακα.⁷¹ Στον άνθρωπο, το MC1R εκφράζεται στην επιφάνεια των μελανοκυττάρων και επηρεάζει τα μονοπάτια βιοσύνθεσης των μελανοκυττάρων και το σχηματισμό της χρωματίνης. Ο Liem και οι συνεργάτες του αναφέρουν πως άτομα με κόκκινα μαλλιά έχουν ένα χαρακτηριστικό φαινότυπο που συνδέεται με αυξημένες ανάγκες σε δεσφλουράνιο κάτι που μπορεί να αποδοθεί σε τρεις μεταλλάξεις του γονιδίου MC1R (R151C, R160W και D294H).⁷²

3.3.2.3 Μνοχαλαρωτικά

Η παρατεταμένη άπνοια μετά τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης, λόγω μεταβολών στη δραστηριότητα της ψευδοχολινεστεράσης, αποτέλεσε την πρώτη απόδειξη των φαρμακογενετικών επιδράσεων στην αναισθησία.⁷¹ Η ψευδοχολινεστεράση ονομάζεται αλλιώς και βουτυρυλχολινεστεράση (BChE). Διαφοροποιήσεις στο γονίδιο του BChE και στην ενζυμική του δραστηριότητα μπορούν να προκαλέσουν παρατεταμένο νευρομυϊκό αποκλεισμό μετά τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης και μιβακούριου, καθώς και να προκαλέσουν τοξικότητα από εστέρες τοπικών αναισθητικών. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 30 παραλλαγές του γονιδίου

BChE, που βρίσκεται στη χρωμοσωμική περιοχή 3q26.1q26.3. Μεταξύ αυτών των παραλλαγών, οι δυο πιο συχνές παραλλαγές είναι η A (209A>G, Asp70Gly) και η K (1615G>A, Ala539Thr)⁷⁰. Η συχνότητα της ετερόζυγης A είναι 4% στους Καυκάσιους, ενώ η ομόζυγη μορφή εμφανίζεται με συχνότητα 0,003%. Σε μερικές εθνικότητες όπως οι Εβραίοι, η συχνότητα της ομόζυγης A είναι 0.5% και η δράση της BChE είναι μειωμένη κατά 70%. Όσον αφορά την K παραλλαγή, η συχνότητα της ετεροζυγωτίας είναι 12-27%, ενώ της ομόζυγης μορφής 2%. Σε αυτήν την παραλλαγή, η δράση της BChE είναι μειωμένη κατά 30% σε σχέση με το φυσιολογικό. Βιοχημικές αναλύσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προσδιορίσουν το φαινότυπο με βάση τον αριθμό της διβουκαίνης ή τον αριθμό των φθοριούχων.⁷³ Η διάρκεια της άπνοιας μετά τη χορήγηση 1.0-1.5 mg σουκινυλοχολίνης αυξάνεται από 5-10 λεπτά σε φυσιολογικούς ομοζυγώτες και σε 10-20, 20-35, 35-60 λεπτά σε ετεροζυγώτες με ένα ανώμαλο γονίδιο, ετεροζυγώτες με δυο ανώμαλα γονίδια και ομοζυγώτες για ανώμαλα γονίδια, αντίστοιχα.⁷⁴

Το μιβακούριο είναι ένας μη αποπολωτικός αποκλειστής της νευρομυϊκής σύναψης βραχείας διάρκειας που επίσης υδρολύεται από την βουτυριλχολινεστεράση σε βαθμό 70-90% της σουκινυλοχολίνης. Η αυτόματη ανάνηψη μετά την προτεινόμενη δόση χορήγησης αυξάνεται από τα 25-30 λεπτά στον φυσιολογικό πληθυσμό στα 300 λεπτά σε άτυπους ομοζυγωτικούς γονότυπους.⁷⁵

Τέλος ονομάζεται κληρονομική ανεπάρκεια χολινεστεράσης του πλάσματος η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μείωση των επιπέδων της χολινεστεράσης του πλάσματος και κατά συνέπεια την παρατεταμένη μυοχάλαση μετά τη χορήγηση σουκινυλοχολίνης.⁷⁶ Χρονικά πρόκειται για την πρώτη επιβεβαιωμένη κληρονομική διαφοροποίηση στις δράσεις των αναισθητικών φαρμάκων. Τα επίπεδα και η ποιότητα δράσης της χολινεστεράσης του πλάσματος σε έναν ασθενή επηρεάζει τη διάρκεια της δράσης της σουκινυλοχολίνης και του μιβακούριου.⁷⁷ Πριν από μερικά χρόνια ήταν γνωστή η ύπαρξη τεσσάρων μόνο μορφών της ανθρώπινης βουτυριλχολινεστεράσης (BChE). Πλέον χάρη στην πρόοδο της επιστήμης και τη μελέτη του DNA, έχουν βρεθεί περισσότερες από είκοσι παραλλαγές οι οποίες αυξάνουν σημαντικά την πολυπλοκότητα της διάγνωσης και της διαχείρισης τους. Αν και η παρουσία ενός γενετικά διαφοροποιημένου αλληλομόρφου συνήθως δεν προκαλεί παράταση δράσης, αυτό μπορεί να προκύψει αν έχουμε ετερόζυγο συνδυασμό με μια σχετικά χαμηλή δράση της BChE. Γίνεται λοιπόν κατανοητό πως

δεν αρκεί να γνωρίζουμε τις άτυπες διαφοροποιήσεις, αλλά και τις χαμηλής λειτουργικότητας παραλλαγές όπως είναι η H, J, K, και S . Χρησιμοποιώντας τις συνηθισμένες ενζυματικές και ανασταλτικές αναλύσεις δεν είναι εύκολο να διαχωρίσουμε τον συνηθισμένο γονότυπο (usual genotype, UU) από γονότυπους στους οποίους μια ποσοτική H,J,K,S, παραρραλλαγή βρίσκεται σε ετερόζυγο συνδυασμό με το συνηθισμένο γονίδιο (UH, UJ, UK, or US).⁷⁷ Με την πρόοδο των τεχνικών μοριακής βιολογίας, είναι εφικτή η λεπτομερής ανάλυση των δομών του ανθρώπινου γονιδίου BCHE. Όσον αφορά τις ποιοτικές παραλλαγές, ένα τμήμα του γονιδίου, υπεύθυνο για την αλληλουχία των αμινοξέων, είναι μεταλλαγμένο γεγονός που ενοχοποιείται για τις ανώμαλες κινητικές ιδιότητες της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης BChE. Παραλλαγές στις οποίες παρατηρείται σημαντική μείωση της ενζυμικής δράσης έχουν ως αίτια α) δομικές αλλαγές που προκαλούν ελάχιστη έως μηδενική αλλαγή στην ενζυμική δραστηριότητα (μετάλλαξη σε κωδικόνιο λήξης) και β) ρυθμιστικό ελάττωμα το οποίο επηρεάζει κυρίως το ρυθμό της σύνθεσης των ενζύμων. Οι δομικές γονιδιακές παραλλαγές θα πρέπει να βρίσκονται εντός των 1722 βάσεων νουκλεοτιδίων που εδράζουν στα εξόνια 2,3,4 δεδομένου πως αυτά περιέχουν όλα τα κωδικόνια που αντιπροσωπεύουν τα 574 αμινοξέα που σχηματίζουν την αλληλουχία της ενζυμικής πρωτεΐνης BChE.⁷⁸

4) Φαρμακογενετική και οπιοειδή

Η κλινική εμπειρία υποδεικνύει ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια των αναισθητικών αναγκών στον τρόπο που ένας ασθενής ανανήπτει από την αναισθησία, καθώς και στις απαιτήσεις για την μετεγχειρητική αναλγησία. Όπως προαναφέρθηκε, αυτές οι διαφορές μπορούν να εξηγηθούν από τη δράση της γενετικής σε πρωτεΐνες-μεταφορείς, σε φάρμακ-στόχους και σε ενζυμικές λειτουργίες. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε το βαθμό αλληλεπίδρασης μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που καθορίζει και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων.

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί στα μεταβολικά ένζυμα αποκτούν κλινική σημασία όταν επηρεάζουν περισσότερο από το 50% της κάθαρσης του φαρμάκου, όταν χρησιμοποιείται το φάρμακο με στενό θεραπευτικό παράθυρο και όταν η καμπύλη δόσης-απάντησης είναι πολύ στενή, καθώς και όταν χρησιμοποιούμε φάρμακα των οποίων η λειτουργία εξαρτάται από ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από ένα πολυμορφικό ένζυμο.

Οι δράσεις της φαρμακογενετικής στην περιεγχειρητική αναλγησία μπορούν να συνοψιστούν στις φαρμακογενετικές επιδράσεις στην αντίληψη του πόνου, στις επιδράσεις στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των οπιοειδών, καθώς και στις επιδράσεις στην τοποπεριοχική αναλγησία.

4.1 Γενετικές επιδράσεις στην αντίληψη του πόνου.

Η κατεχολ-ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT) είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την απενεργοποίηση των κατεχολαμινών μαζί με την ντοπαμίνη, αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη. Έχει υπολογιστεί πως περίπου το 10% της ποικιλίας της απάντησης στον πόνο, οφείλεται σε μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου COMT. Χαμηλά επίπεδα COMT έχουν ως αποτέλεσμα υψηλές συγκεντρώσεις κατεχολαμινών και αυξημένη ευαισθησία στον πόνο (μέσω των β2 αδρενεργικών υποδοχέων), κατάθλιψη, στρες και υπέρταση. Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί 11 διαφορετικοί μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου COMT⁷⁹ με κυριότερους να είναι οι rs6269, rs4633, rs4818 και rs4680. Οι γονότυποι των παραπάνω πολυμορφισμών ομαδοποιήθηκαν σε απλότυπους οι οποίοι συνδυάστηκαν με χαμηλή, μεσαία και υψηλή ευαισθησία στον πόνο (lps-aps-hps) σε ενήλικες ασθενείς χωρίς χειρουργικό πόνο.⁸⁰ Παρά το γεγονός πως δεν έχει ξεκαθαριστεί απόλυτα ο μηχανισμός δράσης, έχουν προταθεί δυο θεωρίες. Αρχικά έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η μειωμένη δραστηριότητα της COMT, μειώνει το μεταβολισμό της αδρεναλίνης, η οποία προκαλεί υπεραλγησία μέσω της διέγερσης των β2 αδρενεργικών υποδοχέων.⁸¹ Επιπλέον, η μειωμένη δραστηριότητα της COMT αυξάνει την ντοπαμινεργική μεταβίβαση οδηγώντας σε απώλεια των εγκεφαλικών στον εγκέφαλο και σε προς τα πάνω ρύθμιση των υποδοχέων των οπιοειδών.⁸²

Η κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT) είναι ένα γονίδιο το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22 (22q11.1-q11.2), και περιλαμβάνει 6 εξόνια. Μια λειτουργική μεταφορά G-to-A η οποία έχει ως αποτέλεσμα μια αμινοξεϊκή αλλαγή από βαλίνη σε μεθειονίνη φαίνεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση του πόνου.⁷⁵ Το ένζυμο COMT μεταβολίζει τις κατεχολαμίνες ντοπαμίνη, αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη των γλοιακών κυττάρων και των μετασυνπτικών νευρώνων στο ΚΝΣ και σε άλλους ιστούς.⁸³

Ο πιο συχνός πολυμορφισμός του γονιδίου COMT είναι ο G1947A ή αλλιώς Val158Met όπου η μεθειονίνη στο κωδικόνιο 158 μειώνει την ενζυμική

θερμοσταθερότητα. Οι ομόζυγοι φορείς με γονότυπο AA παρουσιάζουν μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας κατά 3 έως 4 φορές σε σχέση με τους φορείς του αλληλίου G με αποτέλεσμα τη μείωση του καταβολισμού των κατεχολαμινών στους πρώτους και σε αυξημένη ευαισθησία στον πόνο.⁸⁴ Ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα που παρουσιάζουν την Val158Met παραλλαγή παρουσίασαν υψηλότερη αίσθηση του πόνου και χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα του COMT.⁸⁵ Οι Reyes-Gibby⁸⁶ μελέτησαν συνδυαστικά το αποτέλεσμα που έχει η παραλλαγή COMT Val158Met και ο πολυμορφισμός OPRM1 A118G. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν πως ασθενείς με γονότυπο 118AA και Met/Met λάμβαναν λιγότερη ποσότητα οπιοειδών για να ανακουφιστούν από τον πόνο σε σχέση με όλους τους άλλους γονότυπους που παρατηρήθηκαν.⁸⁷

4.2 Επιδράσεις στην φαρμακογενετική και φαρμακοκινητική των οπιοειδών.

Τα οπιοειδή είναι τα πλέον συνηθισμένα αναλγητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του διεγχειρητικού πόνου. Τα γονίδια που επηρεάζουν το μονοπάτι του πόνου, τη μεταφορά των οπιοειδών και το μεταβολισμό τους επηρεάζουν και την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αναλγησίας είναι τα παρακάτω.

4.2.1 μ-υποδοχέας των οπιοειδών (MOR)/ γονίδιο(OPRM1)

Τα οπιοειδή ασκούν την αναλγητική τους δράση δρώντας μαζί με τα ενδογενή οπιοειδή ως αγωνιστές του υποδοχέα μ, που κωδικοποιείται από το γονίδιο OPRM1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q24-q25.⁸⁸ Πρόκειται για τον πιο κοινό υποδοχέα των οπιοειδών, μέλος της ομάδας των G πρωτεϊνών που εντοπίζεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Συναντάται επίσης και στο γαστρεντερικό σύστημα έχοντας δράση αναστολής του σχηματισμού των κοπράνων.⁸⁹ Αλλαγές στην έκφραση αυτού του υποδοχέα καθορίζουν την αναλγητική ισχύ στη μορφίνη, την απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα και την απάντηση σε άλλα οπιοειδή πιθανότατα ως αποτέλεσμα γενετικών πολυμορφισμών στην περιοχή που ελέγχει την μεταγραφή-ρύθμιση αυτού του γονιδίου.⁹⁰ Τα παραπάνω καθιστούν το γονίδιο MOR ως το ιδανικό για προδιάθεση σε αντίσταση στον πόνο.

Από τους περίπου 100 επιβεβαιωμένους πολυμορφισμούς, αυτός που έχει μελετηθεί περισσότερο είναι στο εξόνιο 1 ο A118G SNP⁹¹ που επιφέρει μειωμένη δραστηριότητα σήμανσης της αίσθησης του πόνου στα κέντρα επεξεργασίας του εγκεφάλου.⁹² Επιπλέον εκτενώς έχει μελετηθεί και η φαρμακογενωμική των γονιδίων των

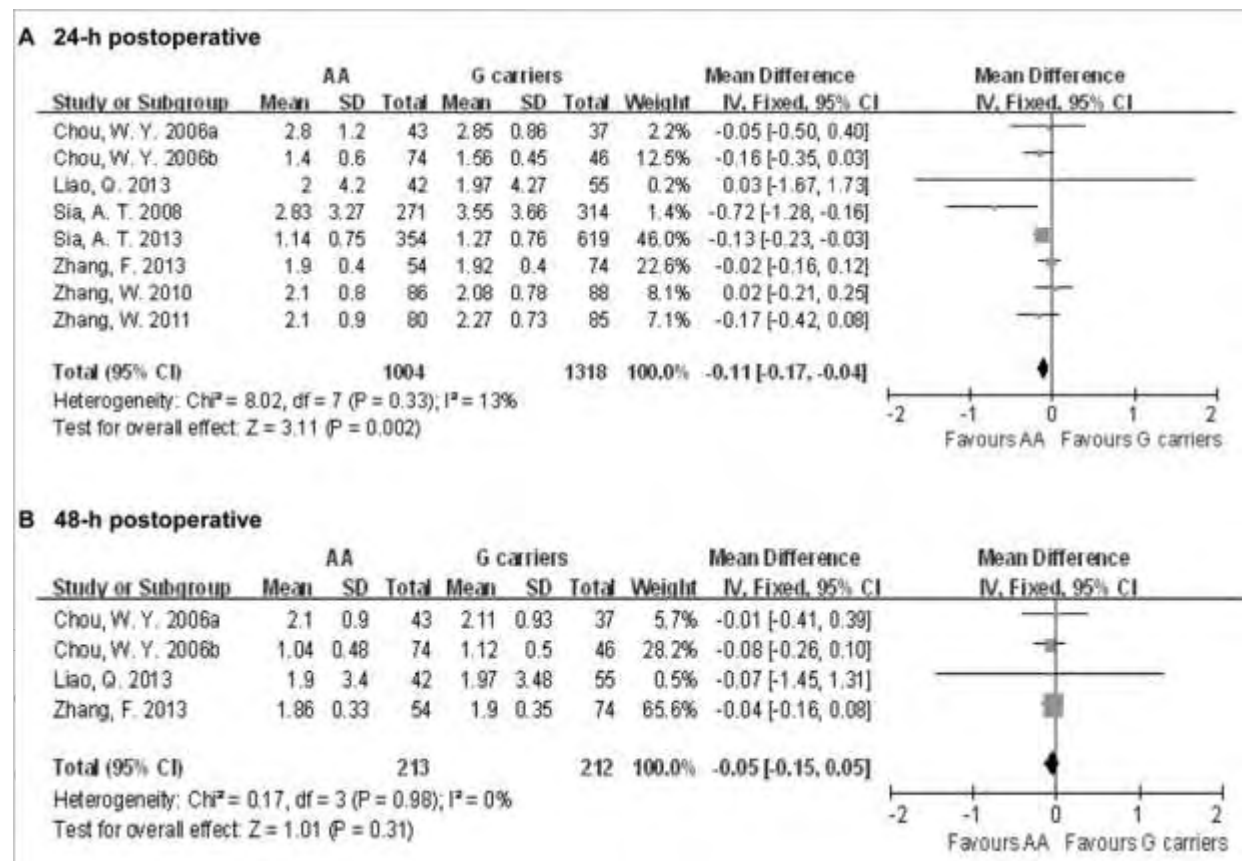
υποδοχέων των οπιοειδών.⁹³ Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν αποδείξει πως παραλλαγές στο OPRM1 επηρεάζουν την κλινική απάντηση στα οπιοειδή. Σε λίγες μελέτες αναφέρεται η μειωμένη απάντηση στην 6 γλυκορουνίδιο-μορφίνη (M6G) και η μυδρίαση σε ετεροζυγώτες με γονότυπο AG σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες, που υποδηλώνει αντίσταση στη δράση των οπιοειδών λόγω της παρουσία του G αλληλομόρφου του συγκεκριμένου πολυμορφισμού, παρά το γεγονός ότι δεν προσφέρει ασφάλεια απέναντι στην αναπνευστική καταστολή. Παρομοίως, άλλες μελέτες αναφέρουν μειωμένη ευαισθησία στη δράση της φεντανύλης και της αλφεντανύλης σε γονότυπους 118G.⁹⁴

Το συγκεκριμένο λοιπόν SNP στο ανθρώπινο γονίδιο του MOR στην θέση 118 (A118G transition) έχει ως αποτέλεσμα μια παραλλαγή του υποδοχέα ο οποίος προσδένει τρεις φορές πιο δυνατά την β-ενδορφίνη από ότι η κοινή μορφή του.⁹⁵ Κατ' επέκταση, η β-ενδορφίνη γίνεται και αυτή τρεις φορές ισχυρότερη σε σχέση με τα άτομα που δε φέρουν την μετάλλαξη. Μέχρι σήμερα όμως δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν αυτή η παραλλαγή έχει άμεσες ή έμμεσες επιπτώσεις στην εξάρτηση από τα οπιοειδή.⁹⁶ Η μετάλλαξη A118G διώχνει ένα θεωρητικό σημείο γλυκοζυλίωσης στον υποδοχέα⁹⁷ επηρεάζοντας την ικανότητα ευαισθησίας των οπιοειδών.⁹⁸ Επίσης η συχνότητα εμφάνισης του G αλληλομόρφου ποικίλλει στον πληθυσμό που έχει μελετηθεί. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζεται σε συχνότητα 16% στους κατοίκους της βόρειας και δυτικής Ευρώπης και σε ποσοστό 46.5% στους Ασιάτες.⁹⁷ Με βάση τα στοιχεία που προκύπτουν από τις μελέτες, φαίνεται πως η κλινική σημασία και η θεραπευτική προγνωστική αξία των SNPs του OPRM1, καθώς και ενσωμάτωση της παραλλαγής του OPRM1 118A>G σε πλάνα εξατομικευμένης θεραπείας του πόνου γίνεται ολοένα και πιο συχνή.

4.2.1.1 Μεταanalυσεις για το γονίδιο OPRM1 και τις κλίμακες του πόνου.

Στοιχεία από κλίμακες πόνου είναι διαθέσιμα από ανεξάρτητα δείγματα σε 8 μελέτες για την παραλλαγή AA/G στις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά⁹⁹ και σε 4 μελέτες για τις πρώτες 48 ώρες μετεγχειρητικά.¹⁰⁰ Η τελική ανάλυση συμπεριέλαβε 1004 ομοζυγώτες ασθενείς με γονότυπο AAA και 1318 φορείς του αλληλομόρφου G για την πρώτη κατηγορία (24 ώρες), καθώς και 213 ασθενείς γονοτύπου AA έναντι 212 φορείς του G αλληλίου για τη δεύτερη κατηγορία (48 ώρες). Η παρουσία του αλληλομόρφου G συσχετίστηκε με μεγαλύτερα σκορ στις κλίμακες του πόνου σε

σχέση με τους ομοζυγώτες AA κατά τις πρώτες 24 ώρες. Από την άλλη δεν παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά στις υποομάδες ασθενών με τον πόνο στις 48 ώρες μετεγχειρητικά. (Πίνακας 2)



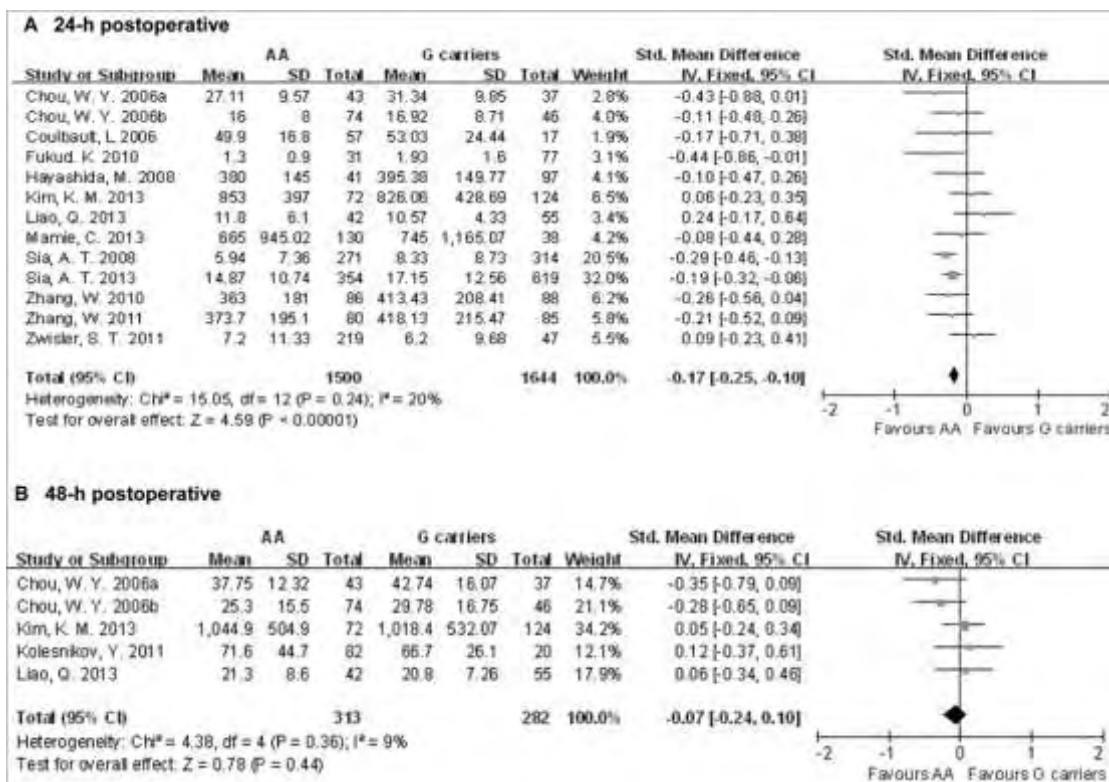
Πίνακας 2 : κλίμακες πόνου στους ασθενείς φορείς OPRM1 118AG έναντι 118AA στις 24(A) και 48 (B) ώρες μτχ¹⁰¹

Pain Physician: march/april 2015 :18:131-152

4.2.1.2 Μεταanalύσεις για το γονίδιο OPRM1 και την κατανάλωση οπιοειδών.

Τα στοιχεία που αφορούν την κατανάλωση των οπιοειδών στις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά προκύπτουν από 13 μελέτες, ενώ 5 μελέτες αφορούσαν την κατανάλωση κατά τις πρώτες 48 ώρες¹⁰². Τελικά αξιολογήθηκαν 1500 ομοζυγώτες με γονότυπο AA και 1.644 φορείς του αλληλομόρφου G για την εκτίμηση του πόνου

στις 24 ώρες, ενώ για την εκτίμησή του στις 48 ώρες συνολικά μελετήθηκαν 313 και 282 αντίστοιχα. Στο πρώτο 24ωρο, οι φορείς του G αλληλομόρφου παρουσίασαν εμφανώς μεγαλύτερη κατανάλωση οπιοειδών σε σχέση με τους AA ομοζυγώτες. Από την άλλη στις μελέτες 48ωρης εκτίμησης του πόνου, δεν παρατηρήθηκε η ίδια διαφορά.



Πίνακας 3: Κατανάλωση οπιοειδών στους ασθενείς φορείς OPRM1 118AG έναντι 118AA στις 24 (A) και 48 (B) ώρες μετεγχειρητικά

(Pain Physician: March/April 2015; 18:131-152)

Μεταγενέστερη μελέτη υπέδειξε τρία SNPs στο γονίδιο hMOR τα οποία προκαλούν αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων και πιο συγκεκριμένα στο κομμάτι i3 (3ο ενδοκυτταρικό) έχουν παρατηρηθεί οι παραλλαγές R260H, R265H και S268P. Καθένα από αυτά τα τρία SNPs προκαλεί σημαντικές αλλαγές στην σύνδεση των G πρωτεϊνών, στη σύνδεση της καλμοδουλίνης ή και στα δυο. Φορείς των μεταλλαγμένων αλληλομόρφων δύναται να παρουσιάσουν διαφορετικές απαντήσεις στην αναλγησία των οπιοειδών.¹⁰³

Από τα 3324 SNPs που υπάρχουν στο γονίδιο MOR, πολλά από αυτά έχουν εξαιρετικά χαμηλή συχνότητα καθιστώντας πολύ δύσκολη τη συσχέτιση με τον πόνο σε πληθυσμιακό επίπεδο¹⁰⁴. Ωστόσο οι συχνότητες δευτερευόντων αλληλομόρφων από 1395 γενετικές παραλλαγές είναι μεγαλύτερες του 1% στον συνολικό πληθυσμό. Εκτός από τα SNPs υπάρχουν επίσης τέσσερις θεμελιώδεις τύποι ανισορροπίας σύνδεσης στο γονίδιο MOR. Το A118G, IVS2+G691C (rs2075572), IVS3+G5953A (rs599548), IVS3+A8449G (rs9384179), και TAA+A2109G (rs558025) είναι 5 tag SNPs τα οποία αποτελούν τους 4 LD blocks του γονιδίου OPRM1¹⁰⁵. Το IVS2+G691C SNP στο ιντρόνιο 2 αντιπροσωπεύει το δεύτερο LD block και έχει μελετηθεί για την σχέση του με την εξάρτηση από τη νικοτίνη και την ηρωίνη. Η συχνότητα των δευτερευόντων αλληλομόρφων ποικίλλει 54.5% σε 81.9% σε διαφορετικές εθνότητες.¹⁰⁶

Με βάση τη μελέτη του Hayashida¹⁰⁷ που μελέτησε την επίδραση του IVS2+G691C στη διαχείριση του πόνου, βρέθηκε πως η παραλλαγή IVS2+G691C δεν είχε καμία επίπτωση στην μετεγχειρητική διαχείριση του πόνου. Ο Fukuda και οι συνεργάτες του¹⁰⁸ παρατήρησαν την συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας της φεντανύλης και του IVS3+A8449G, το οποίο βρίσκεται στο ιντρόνιο 3 και αντιπροσωπεύει ένα πλήρες LD block με περισσότερα από 30 SNPs από το ιντρόνιο 3 έως την 30 αμετάφραστη περιοχή. Παρατήρησαν λοιπόν πως τα άτομα που φέρουν το G αλληλίο καταναλώνουν λιγότερη ποσότητα φεντανύλης σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς το G αλληλίο στις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά. Εντούτοις δεν παρατηρήθηκε σημαντική στατιστική διαφορά στις κλίμακες πόνου μεταξύ των δυο ομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης της ερευνητική ομάδας του Hayashida. Άλλα δυο SNPs, το IVS3+G5953A στο ιντρόνιο 3 και το TAA+A2109G, που αντιπροσωπεύει το τέταρτο LD block, επίσης δεν επηρεάζουν τη διαχείριση του μετεγχειρητικού πόνου. Το T172G (rs6912029) στο εξώνιο 1 είναι ένα SNP προωθητής και έχει μελετηθεί σε άτομα που λαμβάνουν συστηματικά μεθαδόνη και σε εξαρτημένους από οπιοειδή¹⁰⁹. Σε ένα σχετικά μεγάλο δείγμα από διαφορετικές εθνικότητες ο Tan με τους συνεργάτες του¹¹⁰ κατέληξαν πως η μετάλλαξη T172G δεν είχε καμία επίδραση στον μετεγχειρητικό πόνο, στις κλίμακες του πόνου, την κατανάλωση οπιοειδών και στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.2.2 Μεταφορά των οπιοειδών

Η γλυκοπρωτεΐνη P-μεταφορέας οπιοειδών (P-gr) είναι μια επιφανειακή φωσφογλυκοπρωτεΐνη της οποίας ο ρόλος ως μεταφορέας εκροής έγκειται στον έλεγχο της απορρόφησης και απέκκρισης φαρμάκων όπως τα οπιοειδή. Πρόκειται για την καλύτερα χαρακτηρισμένη διαμεμβρανική πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο ABCB1 της χρωμοσωμικής περιοχής 7q21.1. Έκφραση της γλυκοπρωτεΐνης έχει αναφερθεί στο επιθήλιο του εντέρου, στα χοληφόρα, στο νεφρό και στο χοριοειδές πλέγμα. Πολλά οπιοειδή όπως η μορφίνη, φεντανύλη, μεθαδόνη, σουφεντανύλη, αλφεντανύλη και M6G έχουν το υπόστρωμα της γλυκοπρωτεΐνης P.¹¹¹ Το γονίδιο ABCB1 παρουσιάζει αρκετούς πολυμορφισμούς με περισσότερα από 105 SNPs να έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα.¹¹² Αλλαγές στην μεταφορά του ABCB1 στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την είσοδο στον εγκέφαλο και την φαρμακοκινητική των οπιοειδών. Υπάρχουν βεβαίως και άλλοι μεταφορείς όπως το ABCC1, ABCC2, ABCC3 και οργανικοί μεταφορείς διαλυτών (SLC), πολυπεπτίδια μεταφορείς ανιόντων (SLCO1A2 and SLCO1B3) που συμμετέχουν στη μεταφορά των οπιοειδών, αλλά η κλινική σημασία των πολυμορφισμών τους στη δράση των οπιοειδών ακόμα δεν έχει καθοριστεί.

Κατά συνέπεια, το ABCB1 είναι στενά συνδεδεμένο με την λειτουργία της γλυκοπρωτεΐνης και οποιαδήποτε μετάλλαξη σε αυτό το γονίδιο μπορεί να προκαλέσει ανώμαλη αναλγησία από τα οπιοειδή. Τα δύο πιο συχνά SNPs του ABCB1, είναι οι πολυμορφισμοί C3435T και το G2677T τα οποία έχουν μικρή συχνότητα στον ευρωπαϊκό πληθυσμό και συγκεκριμένα 50% και 42-45%, αντίστοιχα¹¹³. Η έκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης επηρεάζεται από συγκεκριμένους γονότυπους και οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα αναλγησίας. Πολλές μελέτες υποστήριξαν πως ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός C3435T σχετίζεται με την κατανάλωση οπιοειδών στην διαχείριση τόσο του οξέως όσο και του χρόνιου πόνου.¹¹⁴ Όμως ο Sia και συν.¹¹⁵ απέδειξε ότι η παραλλαγή C3435T δε σχετίζεται με την χρήση οπιοειδών. Παρόλα αυτά, φαίνεται όμως ότι οι ασθενείς ομόζυγοι για το T αλληλόμορφο εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο για μόνιμο πόνο από ότι οι ασθενείς με γονότυπο CC. Επίσης έχει προταθεί ότι ο πολυμορφισμός 2677G>T/A και 3435C>T του ABCB1 γονιδίου δεν σχετίζονται με διαφορετικότητα στην αναλγητική απάντηση από τη φεντανύλη.¹¹⁶

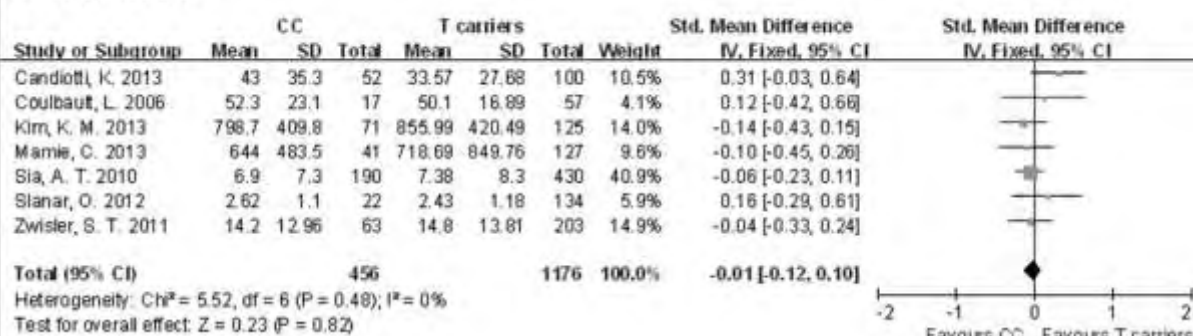
4.2.2.1 Μεταanalύσεις που αφορούν το γονίδιο ABCB1 και τη χορήγηση οπιοειδών.

Συνολικά στη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία, αναφέρονται επτά μεταanalύσεις σχετικά με πολυμορφισμούς του γονιδίου ABCB1 και τη χορήγηση οπιοειδών.¹¹⁷ Μελετήθηκε ο πολυμορφισμός **C3435T** του γονιδίου ABCB1 σε ασθενείς φορείς του αλληλίου T και σε ασθενείς ομόζυγους CC . Βρέθηκαν 456 ομόζυγοι CC ασθενείς και 1,176 φορείς του αλληλίου T δεν παρουσιάστηκε ετερογένεια ανάμεσα στις δυο κατηγορίες. Αυτό που αποδείχτηκε είναι πως και οι δυο κατηγορίες ατόμων δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές στην χρήση των οπιοειδών.

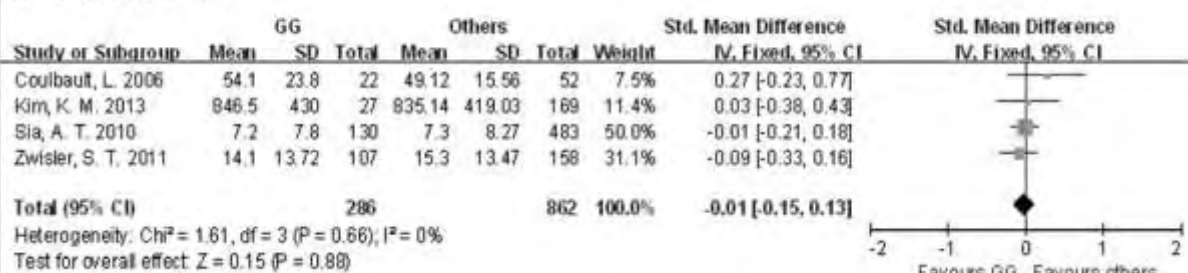
4.2.2.2 Μεταanalύσεις που αφορούν τη χρήση οπιοειδών και τον πολυμορφισμό του ABCB1 G2477T/A

Στη συγκεκριμένη περίπτωση μελετών αναφέρονται αποτελέσματα που συμπεριλαμβάνουν 286 ομοζυγώτες ασθενείς του γονοτύπου GG και 862 φορείς άλλων αλληλίων.¹¹⁷ Δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια ανάμεσα στις δυο μελέτες. Όταν συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς και των δυο κατηγοριών δεν παρουσίασαν ιδιαίτερη διαφορά στην κατανάλωση των οπιοειδών. (Πίνακας 4)

A ABCB1 C3435T



B ABCB1 G2477T/A



Πίνακας 4 : κατανάλωση οπιοειδών σε ασθενείς ABCB1 3435T φορείς έναντι C/C (A) και ABCB1 G/G έναντι άλλων παραλλαγών

(Pain Physician: March/April 2015; 18:131-152)

Όπως προαναφέρθηκε, οι Ρ-γλυκοπρωτεΐνες (εκφράζονται στο αγγειακό ενδοθήλιο του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς και σε άλλες κυτταρικές μεμβράνες όπως τα εντεροκύτταρα, το επιθήλιο της χοληδόχου και του νεφρού. Η αναστολή αυτών των γλυκοπρωτεϊνών επιτρέπει στο ΚΝΣ την ενισχυμένη είσοδο φαρμάκων των οποίων ο τελικός στόχος είναι ο εγκέφαλος.¹¹⁸ Το υπόστρωμα των Ρ-γλυκοπρωτεϊνών και ο αναστολέας του (κυκλοσπορίνη) φαίνεται να επηρεάζει την αναλγησία από την φεντανύλη στα ποντίκια.¹¹⁹ Ακόμα πιο πρόσφατα φάνηκε πως η μορφίνη αυξάνει την αναλγησία στα ποντίκια που έχουν υποστεί knockout της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης.¹²⁰ Αντίστοιχα, η λοπεραμίδα ένα κοινό αντιδιαρροϊκό, το οποίο *in vitro* παρουσιάζει και οπιοειδική δράση, έχει κλινική δράση μόνο στο γαστρεντερικό σύστημα, ενώ στο

ΚΝΣ δεν επιφέρει κάποιο αποτέλεσμα. Αυτή η εκλεκτικότητα οφείλεται στο γεγονός πως η λοπεραμίδα είναι ένα P-γλυκοπρωτεϊνικό υπόστρωμα και το ΚΝΣ δεν επιτρέπει την είσοδο του στο ίδιο. Υποστηρικτικός άξονας αυτής της υπόθεσης είναι το εύρημα ότι σε ποντίκια που έχουν διάσπαση του γονιδίου MDR1, η συγκέντρωση της λοπεραμίδης είναι οχτώ φορές υψηλότερη σε σχέση με τα φυσιολογικά ποντίκια. Επίσης, τα ποντίκια αυτά παρουσίαζαν και όλες τις τυπικές ανεπιθύμητες δράσεις των οπιοειδών.¹²¹ Σε αντίθεση όμως με τη λοπεραμίδα, τα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται στην αναισθησιολογία όπως η φεντανύλη, σουλφεντανύλη και αλφεντανύλη δεν είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης *in vitro*. Η μορφίνη από την άλλη είναι αλλά έχει μικρότερη κλινική σημασία από ότι η λοπεραμίδα.

Καθώς νέα φάρμακα παρουσιάζονται καθημερινά στην κλινική πράξη είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν αυτά αποτελούν υπόστρωμα ή αναστολέα της P-γλυκοπρωτεΐνης, ώστε να καθοριστεί η δράση τους. Η μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων της δράσης της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να αναγνωριστεί και εν μέρει να αποδοθεί σε γενετικούς πολυμορφισμούς. Η ομοζυγωτία για ένα αλληλόμορφο συνδυαζόμενη με ελαττωματική δράση της P-γλυκοπρωτεΐνης παρατηρείται στο 24% της λευκής φυλής.¹²² Πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς (στόχους φαρμάκων) μπορούν να εξηγήσουν την ποικιλία στην ευασθησία των φαρμάκων.

5. Μεταβολισμός των οπιοειδών

Τα ένζυμα της οικογένειας CYP2C μεταβολίζουν φάρμακα όπως τα *per os* υπογλυκαιμικά, βαρφαρίνη, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), αντιεπιληπτικά, αμιτρυπιλίνη, βαρβιτουρικά και διαζεπάμη. Τα σημαντικότερα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2D6 είναι φάρμακα ψυχότροπα, αντικαταθλιπτικά και καρδιαγγειακά όπως οι β-αποκλειστές και τα αντιαρρυθμικά. Επίσης μεταβολίζονται φάρμακα όπως η κωδεΐνη, τραμαδόλη, η ονδασετρόνη και η γρανισετρόνη.¹²³ Έχει αποδειχτεί πως ασθενείς φτωχοί μεταβολιστές του CYP2D6 είναι πιο επιρρεπείς στον πόνο σε σχέση με τους εκτενείς λόγω ελαττώματος στην σύνθεση ενδογενών οπιοειδών.¹²⁴ Μελέτες έχουν δείξει ότι η κωδεΐνη δεν είναι αποτελεσματική ως αναλγητικό σε ποσοστό 6-7% των Καυκάσιων σε περίπτωση ομοζυγωτίας για μεταλλαγμένα μη λειτουργικά CYP2D6 αλληλόμορφα δεδομένου ότι δε μετατρέπουν την κωδεΐνη σε μορφίνη. Αποτέλεσμα θα είναι ο μετεγχειρητικός

πόνος που καλύπτεται από κωδεΐνη να απαιτεί όλο και μεγαλύτερες δόσεις προσομοιάζοντας τους ασθενείς σαν εξαρτημένους.

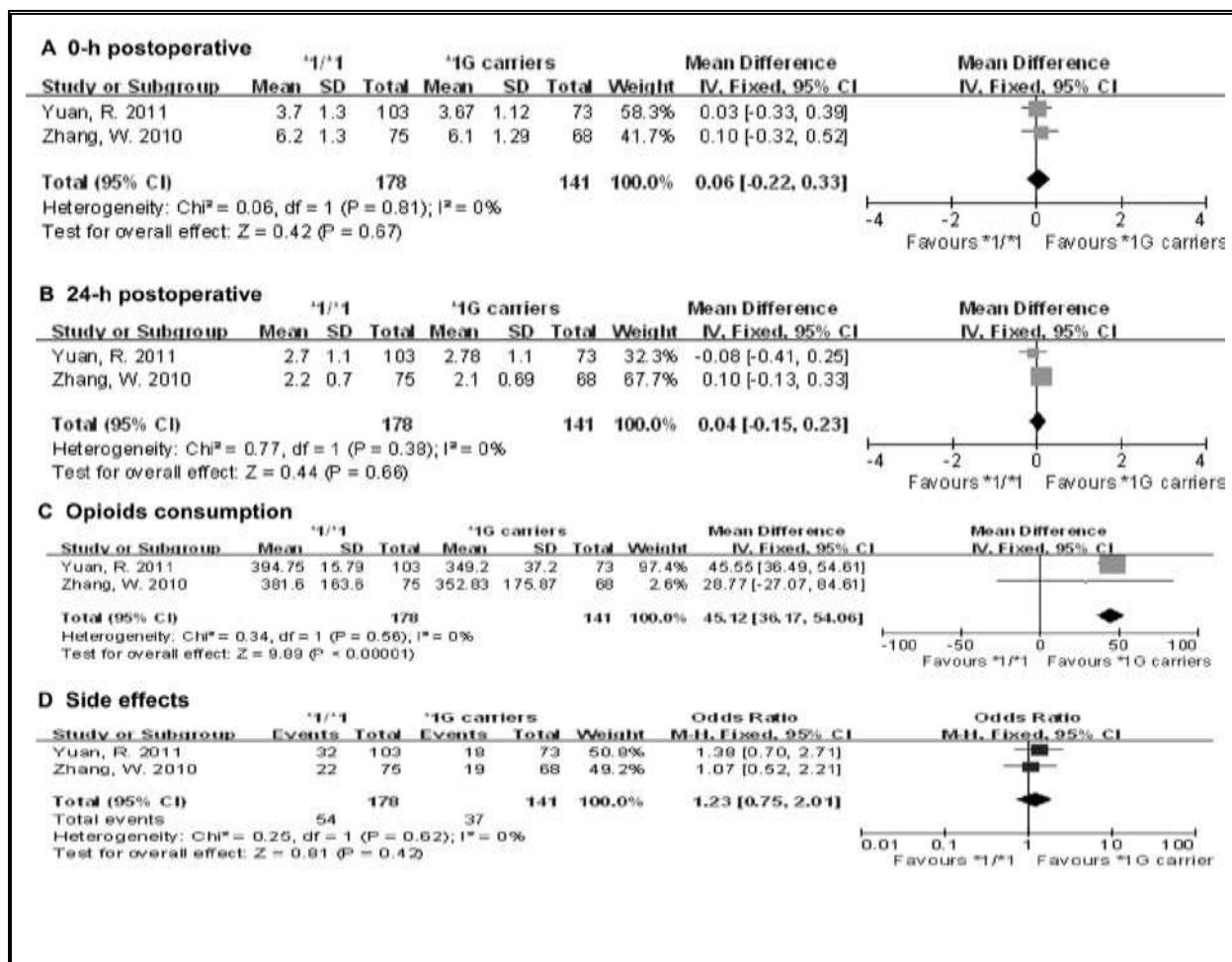
Μέχρι σήμερα υπάρχουν περισσότερες από 100 παραλλαγές του CYP2D6 που επηρεάζουν την ενζυμική του δραστηριότητα με αποτέλεσμα τη φαινοτυπική διάκριση τύπων απόκρισης στα φάρμακα σε φτωχούς (PM), ενδιάμεσους (IM), εκτενείς (EM) και υπερταχείς (UM) μεταβολιστές. Με βάση τη μελέτη του Persson φάνηκε πως οι περισσότεροι ασθενείς EM είχαν ικανοποιητική αναλγησία χρησιμοποιώντας κωδεΐνη μετά από υστερεκτομή εκτός από έναν ασθενή που παρουσίασε σοβαρή κάκωση του ισχίου.¹²⁵ Ο VanderVaart και συν πρότειναν πως η κωδεΐνη δεν έχει καμιά αναλγητική δράση σε PM ασθενείς, ενώ σε UM ασθενείς παρατηρούνται άμεσα αναλγητικά αποτελέσματα αλλά με σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις.¹²⁶ Η τραμαδόλη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές που παρουσιάζει μικρότερη συχνότητα δράσεων όπως την αναπνευστική καταστολή. Μεταβολίζεται από το CYP450 σε 11 απομεθυλιωμένες ενώσεις εκ των οποίων η Ο-δεσμεθυλτραμαδόλη είναι η κυριότερη και χαρακτηρίζεται από σημαντικές αναλγητικές ιδιότητες¹²⁷. Ασθενείς PM απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις τραμαδόλης σε σχέση με τους ασθενείς EM¹²⁸, ενώ μελέτη υπέδειξε συσχέτιση μεταξύ τραμαδόλης και του πολυμορφισμού C188T στο CYP2D6*10 που είναι το πιο συχνό αλληλίο καθώς ετερόζυγοι CYP2D6*10 φορείς απαιτούν μικρότερες δόσεις τραμαδόλης σε σχέση με τους ομοζυγώτες¹²⁹.

Η μορφίνη ένα παραδοσιακό αναλγητικό, χρησιμοποιείται ευρέως στους ασθενείς. Το CYP2D6 καταλύει την οξυκωδεΐνη σε οξυμορφίνη η οποία έχει 10 έως 40 φορές μεγαλύτερη συγγένεια από το πρωτότυπο. Παρόλα αυτά δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στην κατανάλωση οξυκωδεΐνης ανάμεσα στους PM και EM ασθενείς στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.¹³⁰ Εν κατακλείδι οι γενετικές παραλλαγές στο CYP2D6 συνηγορούν στην εξατομικευμένη διαχείριση του πόνου.

Το CYP3A4 από την άλλη μεταβολίζει ένα μεγάλο αριθμό φαρμάκων όπως τα τοπικά αναισθητικά, μιδαζολάμη, αλφεντανύλη, φεντανύλη και σουλφεντανύλη.¹³¹ Δεδομένου ότι η αλφεντανύλη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A3/4, οι παραλλαγές στην διάθεση του και οι φαρμακευτικές του επιδράσεις μπορούν να αποδοθούν σε ατομικές διαφορές στην δραστηριότητα του CYP3A3/4. Αυτές οι αλλαγές στην έκφρασή του μπορεί να είναι τόσο γενετικές όσο και περιβαλλοντικές, ενώ επίσης μπορούν να εξηγήσουν μεγάλο εύρος δράσεων που παρατηρούνται στην

κλινική πράξη.¹³² Από την οικογένεια του CYP3A, η πιο σημαντική παραλλαγή είναι αυτή του CYP3A4 το οποίο έχει περίπου 40 αλληλίες. Παραλλαγές του παραπάνω γονιδίου έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές στην ενζυμική δραστηριότητα και περίπου το 30–85% της ατομικής διαφορετικότητας στην λειτουργία του CYP3A4 εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες.¹³³

Το CYP3A4*1G (20230G>A) είναι μια παραλλαγή η οποία χαρακτηρίζεται από μια αλλαγή γουανίνης σε αδενίνη σε περιοχή ιντρονίων με αποτέλεσμα μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα¹³⁴, ενώ συναντάται συχνά σε πληθυσμούς κινέζων και γιαπωνέζων. Ευρήματα μελετών αναφέρουν ότι κατά τις πρώτες 24 ώρες μετεγχειρητικά, οι ανάγκες σε φεντανύλη ήταν μικρότερες σε ασθενείς με γονότυπο *1G/*1G συγκριτικά με άτομα γονοτύπου *1/*1 και *1/*1G¹³⁵, ενώ μεγαλύτερη βρέθηκε η συγκέντρωση της φεντανύλης στο πλάσμα σε ασθενείς με γονότυπο *1G/*1G¹³⁶. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα έρχονται σε αντιδιαστολή με τα αποτελέσματα της μελέτης του Dong όπου δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην χρήση της φεντανύλης στις 24 και στις 48 ώρες. Επιπλέον, στη βιβλιογραφία αναφέρονται δυο ανεξάρτητες μελέτες οι οποίες διερεύνησαν τη συσχέτιση του CYP3A4*1G και των κλιμάκων του πόνου, της κατανάλωσης φεντανύλης και των ανεπιθύμητων ενεργειών.¹³⁶ Στις μελέτες συμπεριλήφθησαν 178 ομοζυγώτες φορείς *1/*1 και 141 φορείς *1G, ενώ τα αποτελέσματα δεν υπέδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο κατηγοριών άμεσα μετεγχειρητικά ούτε στις πρώτες 24 ώρες. (Πίνακας 5)

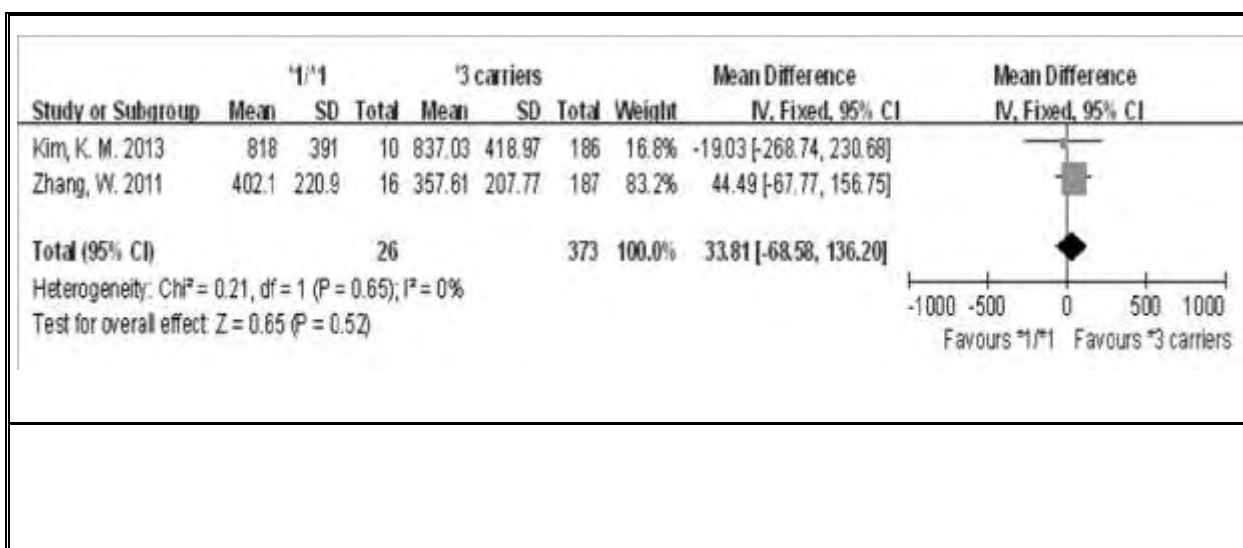


Πίνακας 5. Κλίμακες πονου στους CYP3A4 *1G φορείς vs. *1/*1 ασθενείς άμεσα μετεγχειρητικά και στις 24 ώρες μετεγχειρητικάpatients during the 0 hour (A) and 24 hour (B) postoperative period.

(Pain Physician: March/April 2015; 18:131-152)

Άλλες παραλλαγές του CYP3A4 περιλαμβάνουν το CYP3A4*18 και το CYP3A4*18B. Το CYP3A4*18 είναι ένα SNP το οποίο έχει μελετηθεί ευρέως λόγω του ρόλου του στη ρύθμιση της μετάφρασης *in vitro*¹³⁷. Παρόλα αυτά, μελέτη της ερευνητικής ομάδας Tan και συν¹³⁸ προτείνει πως ο πολυμορφισμός CYP3A4*18 δεν φέρει κάποια επίδραση στην χρήση της φεντανύλης μετεγχειρητικά στον πληθυσμό της Μαλαισίας.

Αντικείμενο μελετών αποτέλεσε και το γονίδιο CYP3A5, η έκφραση του οποίου στο ήπαρ διαφέρει μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων¹³⁴. Οι διαφορές αυτές είναι πιθανό να επηρεάσουν τόσο την πρωτεϊνική έκφραση όσο και την ενζυμική δραστηριότητα. Το CYP3A5*3 αποτελεί την πιο κοινή παραλλαγή η οποία οδηγεί σε μια μετάλλαξη στο ιντρόνιο 3 με αποτέλεσμα μια ανώμαλη συρραφή και περικοπή.¹³⁴ Η παραλλαγή CYP3A5*3 παρατηρείται με μεγάλη συχνότητα στους Ασιάτες, αλλά φαίνεται ότι δε συσχετίζεται με τη χρήση φεντανύλης. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι άτομα CYP3A5*1/*3 και CYP3A5*3/*3 χαρακτηρίζονται από μικρή τάση για μείωση της χρήσης φεντανύλης¹³⁹. Μεταanalύσεις που διεξήχθησαν αναφορικά με τη χρήση οπιοειδών και του CYP3A5*3 υποστηρίζουν ότι διαφορές στη χρήση της φεντανύλης δεν παρατηρούνται μεταξύ των φορέων της μετάλλαξης και φυσιολογικών ατόμων. (Πίνακας 6)



Πίνακας 6 κατανάλωση οπιοειδών στους CYP3A5 *3 φορείς vs *1/*1 ασθενείς

Pain Physician: March/April 2015; 18:131-152

Εκτενής μελέτη γύρω από το μεταβολισμό των οπιοειδών επικεντρώθηκε επιπλέον και του UGT2B7¹⁴⁰. Η UGT Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) εμπλέκεται στο μεταβολισμό πολλών φαρμάκων όπως η μορφίνη και η ακεταμινοφίνη εκτός από την βιομετατροπή σημαντικών ενδογενών υποστρωμάτων (χολερυθρίνη). Η UGT2B7 μεταβολίζει τη μορφίνη σε δύο διαφορετικές ουσίες την M6G, η οποία παρουσιάζει αναλγητική δράση, και την M3G, που προκαλεί πόνο και

φαίνεται να ευθύνεται για την υπεραλγησία από οπιοειδή. Η ταμοξιφένη, δικλοφενάκη, ναλοξόνη, καρβαμαζεπίνη, βενζοδιαζεπίνες είναι αναστολείς του UGT2B7 και μπορούν να προκαλέσουν υπεραλγησία από οπιοειδή. Επιπλέον, το UGT2B7 είναι το κύριο ένζυμο για τη σύζευξη της μορφίνης σε μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο και μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο. Αναφορικά, η ερευνητική ομάδα του Holthe δε βρήκε κάποια σχέση ανάμεσα στο UGT2B7 και το ποσοστό του γλυκουρονιδίου, της μορφίνης και της συγκέντρωσης της μορφίνης στον ορό του πλάσματος σε καρκινοπαθείς.¹⁴¹

6 Γενετική και τοπική αναισθησία

Το κύριο σημείο δράσης των τοπικών αναισθητικών όπως η μπουπιβακαΐνη και η λιδοκαΐνη, είναι τα κανάλια ιόντων νατρίου. Γενετικές μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα κανάλια είναι πιθανό να συνδέονται με διαφορετική ικανότητα δράσης των τοπικών αναισθητικών. *In vitro* μελέτες αναφέρουν ότι η μετάλλαξη N395K στο γονίδιο SCN9A ελαττώνει τη δράση της λιδοκαΐνης και προκαλεί ακόμα μεγαλύτερη αντίσταση σε αυτήν.¹⁴² Η λιδοκαΐνη επίσης δρα σε βανιλλοειδείς υποδοχείς που ανήκουν στην κατηγορία των Transient Receptor Potential Cation Channel family όπως το ITRPA1 και TRPV1 που εδράζουν σε αισθητικούς νευρώνες.¹⁴³ Η ευαισθησία της λιδοκαΐνης στο TRPV1 φάνηκε πως είναι μειωμένη σε ποντίκια που φέρουν μια σημειακή μετάλλαξη στο καρβοξυτελικό άκρο του R701. Η λιδοκαΐνη και η μπουπιβακαΐνη μεταβολίζονται από το CYP3A4, ενώ η ροπιβακαΐνη από το CYP1A2. Το CYP1A2 δεν έχει ωριμάσει πριν από την ηλικία των τριών ετών, ενώ το CYP3A4 δεν είναι ώριμο στην γέννηση με κύριο νεογνικό ένζυμο να είναι το CYP3A7. Τέλος ομοίως με τα πτητικά αναισθητικά, μελέτες έδειξαν πως παραλλαγές του MC1R (φαινότυπος κόκκινων μαλλιών) φάνηκε να παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στον πόνο και κατά συνέπεια μειωμένη υποδόρια δράση της λιδοκαΐνης.¹⁴⁴

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η προοπτική της μελέτης του γενετικού προφίλ που να επιτρέπει μια εξατομικευμένη αναισθησιολογική διαχείριση του ασθενή με βάση τη φαρμακοκινητική και τον γονότυπο κάθε ατόμου είναι εξαιρετική. Το αποτέλεσμα θα ήταν η βελτιωμένη θεραπευτική ανταπόκριση και η ελάττωση των ανεπιθύμητων δράσεων. Οι φτωχοί CYP μεταβολιστές π.χ. θα μπορούσαν πιο εύκολα να παρατηρηθούν ή να μη λάβουν

οπιοειδή αναλγησία. Επίσης ασθενείς με πολυμορφισμούς στους υποδοχείς των οπιοειδών, θα μπορούν να πάρουν τιτλοποιημένη δόση οπιοειδών, με βάση την ικανότητα τους να μεταβολίζουν και να αποβάλλουν το φάρμακο. Από την άλλη το κόστος της αλληλούχησης των γονιδίων συνεχώς μειώνεται και ο αριθμός των GWAS που μελετούν την επίδραση των πολυμορφισμών στα φάρμακα αυξάνεται, δίνοντας την ελπίδα στην ιατρική κοινότητα, τα φαρμακογενωμικά στοιχεία που επεξεργάζονται, να δημιουργήσουν κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφαλέστερη χορήγηση αναισθησίας και αναλγησίας.

Κλείνοντας, γίνεται κατανοητό πως ο δρόμος για μια αναισθησιολογική διαχείριση του ασθενούς με βάση το γονότυπό του ξεκίνησε να διαμορφώνεται. Πρόκειται όμως για έναν λαβύρινθο που ολοένα περιπλέκεται. Για να επιτευχθεί ο στόχος χρειάζονται περισσότερες μελέτες, μεγαλύτερο δείγμα ατόμων και πιο εξειδικευμένη στατιστική ανάλυση. Παραμένει λοιπόν πρόκληση η επικύρωση της σχέσης γονότυπου-φαινότυπου και η ενσωμάτωση αυτής στη διαδικασία επιλογής φαρμάκου και δόσης, με σκοπό την ασφαλέστερη και αποδοτικότερη άσκηση της ιατρικής. Προυπόθεση παραμένει η ενσωμάτωση της πρωτεομικής, τρανσκριπτομικής και μεταβολομικής πληροφορίας στις γενετικές ανακαλύψεις και τη βιοπληροφορική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet 2004; 5(9): 669–676
- 2) Keith Candiotti Anesthesia and Pharmacogenomics: Not Ready for Prime Time, MDCopyright © 2009 International Anesthesia Research Society DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181b9857a
- 3) Alving As et al [Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes.](#), Science. 1956 Sep 14;124(3220):484-5. Can J Biochem Physiol. 1957 Dec;35(12):1305-20.
- 4) Kalow W et al On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. Can J Biochem Physiol. 1957 Dec;35(12):1305-20.
- 5) Gonzalez FJ1 et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. Nature. 1988 Feb 4;331(6155):442-6
- 6) Sachidanandam R, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001; 409(6822): 928-33. Epub 2001/03/10.
- 7) Kidd JM, et al. Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes. Nature 2008; 453(7191): 56–64.
- 8) Zhou sf. Polymorphism of human cytochrome P450 Z2D6 and its clinical significance: part I. Clin Pharmacokinet 2009; 48(11): 689–723.

- 9) Mango R et al. Pharmacogenomics in cardiovascular disease: the role of single nucleotide polymorphisms in improving drug therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2565-76.
- 10) Phillips KA, et al Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-9.
- 11) Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-49.
- 12) Roberts DJ et al. Effect of acute inflammatory brain injury on accumulation of morphine and morphine 3- and 6-glucuronide in the human brain. *Crit Care Med* 2009; 37: 2767-74.
- 13) Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-49.
- 14) Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-49.
- 15) Roman Cregg, Giovanna Russo,Anthony Gubbay,Ruth Branford,Hiroe Sato Pharmacogenetics of analgesic drugs *Br J Pain*. 2013 Nov; 7(4): 189–208.
- 16)Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, et al. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 2008; 136(1–2): 21–29.
- 17) Roman Cregg, Giovanna Russo,Anthony Gubbay,Ruth Branford,Hiroe Sato Pharmacogenetics of analgesic drugs *Br J Pain*. 2013 Nov; 7(4): 189–208.
- 18) Roberts DJ, Goralski KB, Renton KW, et al. Effect of acute inflammatory brain injury on accumulation of morphine and morphine 3- and 6-glucuronide in the human brain. *Crit Care Med* 2009; 37: 2767-74
- 19) Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 52190.
- 20) Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334–41
- 21) Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology 5th edition Lange edition
- 22) Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology 5th edition Lange edition

- R.D Miller Anesthesia 5th Edition Elsevier
- 23) West JB Respiratory physiology 8th Edition
- 24) Alex S. Evers ,Mervyn Maze, Evan D. Kharasch Anesthetic Pharmacology:
Basic Principles and Clinical Practice 2nd Edition
- 25) Chidambaran V1 et al Pharmacogenetics and anesthetic drugs. Curr Clin
Pharmacol. 2012 May;7(2):78-101
- 26) Garte S, Crosti F. A nomenclature system for metabolic gene polymorphisms.
IARC Sci Publ 1999(148): 5-12. Epub 1999/09/24.
- 27) Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized
medicine. Pharmacol Rev 2011; 63(2): 437-59. Epub 2011/03/26
- 28) Shimada T. et al Interindividual variations in human liver cytochrome P-450
enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals:
studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. J Pharmacol
Exp Ther 1994; 270(1): 414-23. Epub 1994/07/01.
- 29) Guessous I, et al Trends in pharmacogenomic epidemiology: 2001-2007.
Public Health Genomics 2009; 12(3): 142-8. Epub 2009/02/11..
- 30) Arvanitidis K et al , et al. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing
enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek
population. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21(4): 419-26. Epub 2007/07/20.
- 31) Ali ZK, et al . CYP2C9 polymorphisms: considerations in NSAID therapy.
Curr Opin Drug Discov Devel 2009; 12(1): 108-14. Epub 2009/01/20.
- 32) Bertilsson L, et al. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid
hydroxylators of debrisoquine. Lancet 1993; 341(8836): 63. Epub 1993/01/02.
- 33) Ingelman-Sundberg M, et al . Influence of cytochrome P450 polymorphisms
on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects.
Pharmacol Ther 2007; 116(3): 496-526. Epub 2007/11/16.
- 34) Candiotti KA, et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea
and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the
success or failure of ondansetron prophylaxis? Anesthesiology 2005; 102(3):
543-9. Epub 2005/02/26.
- 35) Lieber CS. Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role.
Physiol Rev 1997; 77: 517-44

- 36) Restrepo JG, et al Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab* 2009; 10(3): 236-46. Epub 2009/05/16.
- 37) Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 581-616. Epub 2000/06/03.
- 38) *Current Clinical Pharmacology*, 2012, vol 7 no2
- 39) Sawyer MB, Innocenti F, Das S, et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(6): 566-74.
- 40) Oda Y, et al. Involvement of human liver cytochrome P450 2B6 in the metabolism of propofol. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(3): 281-5. Epub 2001/04/12.
- 41) Yousef AM, et al Allele and genotype frequencies of the polymorphic cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19) in the Jordanian population. *Mol Biol Rep* 2012; 39:9423-9433.
- 42) Lee SJ, et al The CYP3A4*18 allele, the most frequent coding variant in asian populations, does not significantly affect the midazolam disposition in heterozygous individuals. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:2095-2101.
- 43) West WL, Knight EM, Pradhan S, Hinds TS. Interpatient variability: genetic predisposition and other genetic factors. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 635-48
- 44) Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 581-616
- 45) Tramer MR, et al Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997; 78(6): 642-51. Epub 1997/06/01
- 46) Iohom G, et al An investigation of potential genetic determinants of propofol requirements and recovery from anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24(11): 912-9. Epub 2007/06/09.
- 47) Floyd MD, et al. Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women. *Pharmacogenetics* 2003; 13(10): 595-606. Epub 2003/09/30
- 48) Miao J, et al. Association of genotypes of the CYP3A cluster with midazolam disposition in vivo. *Pharmacogenomics J* 2009; 9(5): 319-26. Epub 2009/06/10.

- 49) Girard H, Court MH, Bernard O, *et al.* Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics* 2004; 14(8): 501-15. Epub 2004/07/31
- 50) Takahashi H et al Effect of D256N and Y483D on propofol glucuronidation by human uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A9) *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Aug;103(2):131-6
- 51) Khan et al *Pharmacogenetics*, plasma concentrations, clinical signs and EEG during propofol treatment.
- 52) Oelschläger H. [Chemical and pharmacologic aspects of benzodiazepines]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1989; 78(27-28): 766-72. Epub 1989/07/04. *Chemische und pharmakologische Aspekte der Benzodiazepine.*
- 53) Sieghart W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. *J Psychiatry Neurosci* 1994; 19(1): 24-9. Epub 1994/01/01.
- 54) Scott S.A., et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenetics and genomics.* 2012;22(2):159–65. PubMed PMID: 22027650
- 55) Yang W, et al Cloning and characterization of the human GABAA receptor alpha 4 subunit: identification of a unique diazepam-insensitive binding site. *Eur J Pharmacol* 1995; 291(3): 319-25. Epub 1995/11/30.
- 56) Iwata N, et al . Relationship between a GABAA alpha 6 Pro385Ser substitution and benzodiazepine sensitivity. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1447-9. Epub 1999/09/15.
- 57) Leslie K, et al. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial. *Anesth Analg* 2011; 112(2): 387-93. Epub 2010/09/24.
- 58) Tan EC, Lim EC, Teo YY, Lim Y, Law HY, Sia AT. Ethnicity and OPRM variant independently predict pain perception and patient-controlled analgesia usage for post-operative pain. *Mol Pain* 2009; 5:32.
- 59) Buggy DJ, Nicol B, Rowbotham DJ, Lambert DG. Effects of intravenous anaesthetic agents on glutamate release : a role for GABAA receptor-mediated inhibition. *Anesthesiology* 2000; 92: 1067–73

- 60) Selzer RR, et al Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 45-50. Epub 2003/07/04.
- 61) Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79(4): 795-807. Epub 1993/10/01.
- 62) Kharasch ED, Hankins DC, Cox K. Clinical isoflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. *Anesthesiology*. 1999; 90(3): 766-71. Epub 1999/03/17
- 63) Kobayashi Y et al. Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 1992; 74(5): 753-7. Epub 1992/05/01.
- 64) Koblin DD. Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anesth Analg* 1992; 75(4 Suppl): S10-6. Epub 1992/10/01
- 65) Wright R, et al. Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposures to halothane. *Lancet* 1975; 1(7911): 817-20. Epub 1975/04/12.
- 66) Kharasch ED et al Identification of the enzyme responsible for oxidative halothane metabolism: implications for prevention of halothane hepatitis. *Lancet* 1996; 347(9012): 1367-71. Epub 1996/05/18
- 67) Njoku D, et al Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997; 84(1): 173-8. Epub 1997/01/01.
- 68) Palmer SN et al Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology* 2005; 102(3): 663-71. Epub 2005/02/26
- 69) Xing Y et al. Mice with a melanocortin 1 receptor mutation have a slightly greater minimum alveolar concentration than control mice. *Anesthesiology* 2004; 101(2): 544-6. Epub 2004/07/28.
- 70) Harris H, Whittaker M. Differential inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: recognition of two new phenotypes. *Nature* 1961; 191: 496-8. Epub 1961/07/29.

- 71) Kalow W, Genest K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35(6): 339-46. Epub 1957/06/01.
- 72) Lando G, et al. Frequency of butyrylcholinesterase gene mutations in individuals with abnormal inhibition numbers: an Italian-population study. *Pharmacogenetics* 2003; 13(5): 265-70. Epub 2003/05/02.
- 73) Jensen FS, Viby-Mogensen J. Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: twenty years' experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(2): 150-6. Epub 1995/02/01.
- 74) Rakvag TT, Ross JR, Sato H, Skorpén F, Kaasa S, Klepstad P. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain* 2008; 4: 64. Epub 2008/12/20
- 75) Diatchenko L, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005; 14(1):135-43. Epub 2004/11/13.
- 76) Stockley IH. Neuromuscular blocker and anaesthetic drug interactions. In: Stockley IH, ed. *Drug Interactions*. London: Pharmaceutical Press, 1998; 722–56
- 77) Jensen FS et al Identification of human plasma cholinesterase variants using molecular biological techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 142–9
- 78) LaDu BN. Butyrylcholinesterase variants and the new methods of molecular biology. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 139–41
- 79) Khasar SG et al Epinephrine produces a betaadrenergic receptor-mediated mechanical hyperalgesia and in vitro sensitization of rat nociceptors. *J Neurophysiol* 1999 ; 81(3) : 1104-12 Epub 1999/03/23.
- 80) Berthele A, et al. COMT Val108/158Met genotype affects the mu-opioid receptor system in the human brain: evidence from ligand-binding, G-protein activation and preproenkephalin mRNA expression. *Neuroimage* 2005; 28(1): 185-93. Epub 2005/07/26.
- 81) Lotsch J, Geisslinger G. Are mu-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? *Trends Mol Med* 2005; 11(2): 82-9.

- 82) Ross JR, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. *Pharmacogenomics J* 2005; 5(5): 324-36. Epub 2005/08/17.
- 83) Nackley AG et al Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain* 2007; 128:199-208
- 84) van Meurs JB, et al A functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with osteoarthritis-related pain. *Arthritis Rheum* 2009; 60:628-629.
- 85) idem
- 86) Reyes-Gibby CC, et al Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 2007; 130:25-30
- 87) idem
- 88) Hoehe MR, Kopke K, Wendel B, et al. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet* 2000; 9(19): 2895-908. Epub 2000/11/25.
- 89) Oertel BG, et al. A common human microopioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem* 2009; 284(10): 6530-5. Epub 2009/01/01
- 90) Schinkel AH, et al .P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97: 2517-24
- 91) Kasai S, Ikeda K. Pharmacogenomics of the human micro- opioid receptor. *Pharmacogenomics* 2011; 12(9): 1305-20. Epub 2011/09/17.
- 92) Fukuda K, et al. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* 2009; 147(1-3): 194-201. Epub 2009/09/29.
- 93) Kharasch ED, et al Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(3): 224-33. Epub 2004/02/20.

- 94) Marzolini C, et al Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004; 75(1): 13-33. Epub 2004/01/30
- 95) Hoffmeyer S, et al. Functional polymorphisms of the human multiresistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3473-8
- 96) Tucker GT. Clinical implications of genetic polymorphism in drug metabolism. J Pharmacy Pharmacol 1994; 46: 417-24
- 97) Bond C, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9608-13
- 98) Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codeine ...? An introduction to pharmacogenomics. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 140-9
- 99) Fillingim RB, et al The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. J Pain 2005; 6:159-167.
- 100) www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1799971
- 101) Pain Physician: march/april 2015 :18:131-152
- 102) Chou WY, Wang CH, Liu PH, Liu CC, Tseng CC, Jawan B. Human opioid receptor A118G polymorphism affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. Anesthesiology 2006; 105:334-337.
Sia AT, Lim Y, Lim EC, Goh RW, Law HY, Landau R, Teo YY, Tan EC. A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarean analgesia. Anesthesiology 2008; 109:520-526.
Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, Lee TH, Concejero A, Hsu CJ. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G)

with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:787-792.

Liao Q, Chen DJ, Zhang F, Li L, Hu R, Tang YZ, Ou-Yang W, Huang D. Effect of CYP3A4*18B polymorphisms and interactions with OPRM1 A118G on postoperative fentanyl requirements in patients undergoing radical gastrectomy. *Molecular Medicine Reports* 2013; 7:901-908.

Sia AT, Lim Y, Lim EC, Ocampo CE, Lim WY, Cheong P, Tan EC. Influence of mu-opioid receptor variant on morphine use and self-rated pain following abdominal hysterectomy. *J Pain* 2013; 14:1045-1052.

Zhang F, Liao Q, Li L, Wang SY, Hu R, Tang YZ, Ouyang W. The correlation between post-operative fentanyl requirements and -opioid receptor gene A118G polymorphism in patients undergoing radical gastrectomy. *Exp Ther Med* 2013; 5:1147-1152.

Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Lu H, Chu QJ, Wang ZY, Li ZS, Zhang J. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia* 2010; 65:130-135

Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY. Study of the OPRM1 A118G genetic polymorphism associated with postoperative nausea and vomiting induced by fentanyl intravenous analgesia. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:33-39.

- 103) Chou WY, Yang LC, Lu HF, Ko JY, Wang CH, Lin SH, Lee TH, Concejero A, Hsu CJ. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:787-792.

Liao Q, Chen DJ, Zhang F, Li L, Hu R, Tang YZ, Ou-Yang W, Huang D. Effect of CYP3A4*18B polymorphisms and interactions with OPRM1 A118G on postoperative fentanyl requirements in patients undergoing radical gastrectomy. *Molecular Medicine Reports* 2013; 7:901-908.

Sia AT, Lim Y, Lim EC, Ocampo CE, Lim WY, Cheong P, Tan EC. Influence of mu-opioid receptor variant on morphine use and self-rated pain following abdominal hysterectomy. *J Pain* 2013; 14:1045-1052.

Zhang F, Liao Q, Li L, Wang SY, Hu R, Tang YZ, Ouyang W. The correlation between post-operative fentanyl requirements and -opioid receptor gene

- A118G polymorphism in patients undergoing radical gastrectomy. *Exp Ther Med* 2013; 5:1147-1152.
- 104) Wang D, et al Single nucleotide polymorphisms in the human μ opioid receptor gene alter basal G protein coupling and calmodulin binding. *J Biol Chem* 2001; 276: 34624–30
 - 105) Wilke K, et al A gene in human chromosome band Xq28 (GABRE) defines a putative new subunit class of the GABA_A neurotransmitter receptor. *Genomics* 1997; 45: 1–10
 - 106) Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav* 2014; 123:25-33.
 - 107) Manini AF, et al . Opioid receptor polymorphism A118G associated with clinical severity in a drug overdose population. *J Med Toxicol* 2013; 9:148-154.
 - 108) Gaedigk A, et al The CYP2D6 activity score: Translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008; 83:234-242.
 - 109) Hayashida M, et al Analgesic requirements after major abdominal surgery are associated with OPRM1 gene polymorphism genotype and haplotype. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1605-1616.
 - 110) Fukuda K, et al Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. *Pain* 2009; 147:194-201.
 - 111) Hodges LM, et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics* 2010. Epub 2010/03/11.
 - 112) Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(7): 61324. Epub 2009/07/02
 - 113) Lotsch J, et al. Evidence for morphine-independent central nervous opioid effects after administration of codeine: contribution of other codeine metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1): 35-48. Epub 2006/01/1
 - 114) Mamie C, et al First evidence of a polygenic susceptibility to pain in a pediatric cohort. *Anesth Analg* 2013; 116:170

- 115) Candiotti K, et al Single-nucleotide polymorphism C3435T in the ABCB1 gene is associated with opioid consumption in postoperative pain. *Pain Med* 2013; 14:1977-1984.
- 116) Kim KM, et al Effects of genetic polymorphisms of OPRM1, ABCB1, CYP3A4/5 on postoperative fentanyl consumption in Korean gynecologic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51:383-392.
- 117) Zhen-Yu Ren et al The Impact of Genetic Variation on Sensitivity to Opioid Analgesics in Patients with Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis *Pain Physician* 2015; 18:131-152 • ISSN 1533-3159
- 118) TukeyRH,Strassburg CP.Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 581–616
- 119) Patel M, et al .Inter individual variability in the glucuronidation of (S) oxazepam contrasted with that of (R) oxazepam. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 287–97
- 120) Wood M. Drug distribution : Less passive, more active? *Anesthesiology* 1997; 87: 1274–6
- 121) Cirella VN et al. Effects of cyclosporin on anesthetic action. *Anesth Analg* 1987; 66: 703–6
- 122) Thompson SJ, et al Opiate-induced analgesia isincreasedandprolongedinmicelackingP-glycoprotein.*Anesthesiology* 2000; 92: 1392–9
- 123) Cholerton S, Daly AK, Idle JR. The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 434–9
- 124) Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codeine ...? An introduction to pharmacogenomics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 140–9
- 125) Ochroch EA, et al . Natural variation in the mu-opioid gene OPRM1 predicts increased pain on third day after thoracotomy. *Clin J Pain* 2012; 28:747-754.
- 126) Rauters NI, et al Antagonistic effects of ondansetron and tramadol? A randomized placebo and active drug controlled study. *J Pain* 2010; 11:1274-1281.

- 127) Du J, et al Differences in CYP3A41G genotype distribution and haplotypes of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7 in 3 Chinese populations. *Clin Chim Acta* 2007; 383:172-174.
- 128) Wang G, et al . Effect of the CYP2D6*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:927-931.
- 129) Wesmiller SW, et al The association of CYP2D6 genotype and postoperative nausea and vomiting in orthopedic trauma patients. *Biol Res Nurs* 2013; 15:382-389
- 130) Vickers MD, et al Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47:291-296.
- 131) Guillon J ,et al Possible involvement of multiple cytochrome P450 sinfentanyl and sufentanil metabolism as opposed to alfentanil. *Biochem Pharmacol* 1997; 53: 1613–9
- 132) Kharasch ED, Thummel KE. Human alfentanil metabolism by cytochrome P450 3A3=4. An explanation for the interindividual variability in alfentanil clearance? *Anesth Analg* 1993; 76: 1033–9
- 133) Zhang W, et al CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 66:61-66.
- 134) Liu CH, et al Screening CYP3A single nucleotide polymorphisms in a Han Chinese population with a genotyping chip. *Pharmacogenomics* 2005; 6:731-747.
Yousef AM, et al Allele and genotype frequencies of the polymorphic cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 and CYP2C19) in the Jordanian population. *Mol Biol Rep* 2012; 39:9423-9433.
- 135) Kim KM, et al Effects of genetic polymorphisms of OPRM1, ABCB1, CYP3A4/5 on postoperative fentanyl consumption in Korean gynecologic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51:383-392.
- 136) Dong ZL,et al Effect of CYP3A4*1G on the fentanyl consumption for intravenous patientcontrolled analgesia after total abdominal hysterectomy in Chinese Han population. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37:153-156

- 137) Rakvag TT, et al . Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain* 2008; 4:64.
- 138) Liu CH,et al Screening CYP3A single nucleotide polymorphisms in a Han Chinese population with a genotyping chip. *Pharmacogenomics* 2005; 6:731-747
- 139) Tan PC, et al Cytochrome P450 3A4 genetic polymorphisms and post-operative fentanyl requirements. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37:100-104
- 140) Koren G, et al Pharma- cogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368(9536): 704. Epub 2006/08/22.
- 141) Arulmani U, et al Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 2004; 500(1-3): 315-30. Epub 2004/10/07.
- 142) Linder MW, Valdes R. Fundamentals and applications of pharmacogenetic for the clinical laboratory. *Ann clin lab sci.* 1999; 29 (2) : 140-9
- 143) Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest.* 2003 Nov;33 Suppl 2:17-22
- 144) Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, Sessler DI. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology* 2005; 102(3): 509-14. Epub 2005/02/26